

Série A  
N° 4043

N° d'ordre  
4894

# THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

## FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

**Monique PLAT née BERRY**

---

1<sup>re</sup> THÈSE : "**Alcaloïdes de l'*Amsonia Tabernaemontana* WALT. et du  
*Vinca minor* L.**".

2<sup>e</sup> THÈSE : **Propositions données par la Faculté.**

**Soutenues le Mars 1963 devant la Commission d'examen.**

28 MARS 1963

MM. C. PREVOST, *Président.*

P. CHOUARD }  
P. CADIOT } *Examineurs*

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA VIEILLE ALSACE

1963



Série A  
N° 4043

N° d'ordre  
4894

# THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

## FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

**Monique PLAT née BERRY**

1<sup>re</sup> THÈSE : "**Alcaloïdes de l'*Amsonia Tabernaemontana* WALT. et du  
*Vinca minor* L.**".

2<sup>e</sup> THÈSE : **Propositions données par la Faculté.**

**Soutenues le Mars 1963 devant la Commission d'examen.**

MM. C. PREVOST, *Président.*

P. CHOUARD }  
P. CADIOT } *Examineurs*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA VIEILLE ALSACE

1963





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

## PROFESSEURS

Doyen..... M. ZAMANSKY

|                   |                                             |                  |                                                     |
|-------------------|---------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------|
| G. JULIA .....    | T Analyse supérieure et algèbre supérieure. | CHAMPETIER ..... | T Chimie macromoléculaire.                          |
| DE BROGLIE .....  | T Théories physiques.                       | CUVILLIER .....  | T Micropaléontologie.                               |
| PRENANT .....     | T Anatomie et histologie comparées.         | JUNG .....       | T Pétrographie.                                     |
| GRASSÉ .....      | T Evolution des êtres organisés.            | TRILLAT .....    | T Microscopie et diffraction électronique.          |
| PRÉVOST .....     | T Chimie organique.                         | WIEMANN .....    | T Chimie organique et struc.                        |
| CHAUDRON .....    | T Chimie appliquée.                         | JACQUINOT .....  | T Spectroscopie et physique céleste (Orsay).        |
| WYART .....       | T Minéralogie et cristal.                   | VASSY .....      | T Physique de l'atmosphère.                         |
| TEISSIER .....    | T Zoologie.                                 | DESTOUCHES ..... | T Théories physiques.                               |
| MANGENOT .....    | T Biologie vég. (Orsay).                    | AMIEL .....      | T Chimie générale.                                  |
| AUGER .....       | T Physique quantique et relativité.         | HOCART .....     | T Minéralogie et cristallog.                        |
| MONNIER .....     | T Physiologie générale.                     | J. P. MATHIEU .. | T Physique (optique).                               |
| PIVETEAU .....    | T Paléontologie.                            | COUTEAUX .....   | T Biologie animale (P.C.B.).                        |
| ROCARD .....      | T Physique (E.N.S.).                        | MAY .....        | T Zoologie (Orsay).                                 |
| CARTAN .....      | T Mathématiques (E.N.S.).                   | CHOQUET .....    | T Théorie des fonctions et topologie.               |
| LAFFITTE .....    | T Chimie générale.                          | FELDMANN .....   | T Biologie végétale marine.                         |
| FAVARD .....      | T Géométrie supérieure.                     | GUINIER .....    | T Physique des solides (Orsay).                     |
| COULOMB .....     | T Physique du Globe.                        | JOST .....       | T Physiologie comparée.                             |
| Mlle COUSIN ..... | T Biologie animale (S.P.C.N.).              | FORTET .....     | T Calcul des probabilités et physique mathématique. |
| CHRÉTIEN .....    | T Chimie minérale.                          | SCHWARTZ .....   | T Calcul diff. et intégral.                         |
| DRACH .....       | T Zoologie.                                 | CHOUARD .....    | T Physiologie végétale.                             |
| KASTLER .....     | T Physique (E.N.S.).                        | MALAVARD .....   | T Aviation (Tech. aéronaut.).                       |
| ÉPHRUSSI .....    | T Génétique.                                | BRELOT .....     | T Calcul diff. et intégral.                         |
| RIVIÈRE .....     | T Géologie S.P.C.N. et sédim.               | NORMANT .....    | T Synthèse organique générale.                      |
| GAUTHIERET .....  | T Biologie vég. (P.C.B.).                   | BÉNARD .....     | T Chimie minérale.                                  |
| LUCAS R. ....     | T Recherches physiques.                     | BUVAT .....      | T Botanique (E.N.S.).                               |
| THOMAS A. ....    | T Biologie cellulaire.                      | DUGUÉ .....      | T Statistiques mathématiques.                       |
| ARNULF .....      | T Optique appliquée.                        | SOULAIRAC .....  | T Psychophysiologie.                                |
| MORAND .....      | T Physique enseignement.                    | ULRICH .....     | T Physiologie végétale.                             |
| SOLEILLET .....   | T Physique (P.C.B.).                        | MARÉCHAL .....   | T Optique théorique et appl.                        |
| FORTIER .....     | T Mécanique exp. des fluides.               | KIRRMANN .....   | T Théories chimiques.                               |
| DANJON .....      | T Astronomie.                               | CHADEFAUD .....  | T Botanique.                                        |
| PETIT .....       | T Biologie maritime.                        | Mlle LE BRETON.  | T Physiologie de la nutrition.                      |
| QUENEY .....      | T Météorologie et dynamique atmosphérique.  | SALEM .....      | T Mathématiques générales.                          |
| GALLIEN .....     | T Embryologie.                              | LELONG .....     | T Applic. de l'analyse à la géométrie.              |
| EICHHORN .....    | T Botanique.                                | DEVILLERS .....  | T Anatomie et Histologie comp.                      |
| DE CUGNAC .....   | T Biologie végétale (S.P.C.N.).             | EHRESMANN .....  | T Topologie Algébrique.                             |
| Mlle CAUCHOIS ..  | T Chimie physique.                          | FRANÇON .....    | T Physique (S.P.C.N.).                              |
| THELLIER .....    | T Physique du Globe.                        | GLANGEAUD .....  | T Géographie phys. et géologie dynamique.           |
| L'HÉRITIER .....  | T Biologie générale (Orsay).                | GODEMENT .....   | T Mathématiques (M.P.C.).                           |
| GRIVET .....      | T Radioélectricité (Orsay).                 | PISOT .....      | T Tech. mathém. de la phys.                         |
| PONCIN .....      | T Mécanique générale.                       | ROCH .....       | T Géologie.                                         |
| DUBREIL .....     | T Arithmétique et théorie des nombres.      | SCHATZMAN .....  | T Astrophysique.                                    |
| QUELET .....      | T Chimie organique.                         | TERMIER .....    | T Paléontologie stratig.                            |
| CAGNIARD .....    | T Géophysique appliquée.                    |                  |                                                     |

- ZAMANSKY ..... T Mathématiques générales.  
 LENNUIER ..... T Physique (M.G.P.).  
 RIZET ..... T Génétique (Orsay).  
 ROUTHIER ..... T Géologie appliquée.  
 Mme TONNELAT ..... T Physique théorique.  
 DIXMIER ..... T Mathématiques (M.P.C.).  
 SOUCHAY ..... T Chimie générale.  
 AIGRAIN ..... T Electrotechnique générale.  
 BRUSSET ..... T Chimie systématique.  
 M. LÉVY ..... T Physique théorique des hautes énergies (Orsay).  
 Mme CHAIX ..... T Chimie biologique.  
 Mme HUREL-PY ..... T Biologie végétale (P.C.B.).  
 PIAUX ..... T Chimie (M.P.C.).  
 BRUN ..... T Mécan. théorique des fluides.  
 LEDERER ..... T Chimie biologique.  
 Mme DUBREIL ..... T Mathém. (Agrégation).  
 Mme LE LONG ..... T Mathématiques (E.N.S.).  
 BELLAIR ..... T Géologie (S.P.C.N.).  
 COTTE ..... T Physique électricité.  
 DUBOIS J. E. .... T Chimie organique.  
 LAMOTTE ..... T Zoologie (E.N.S.).  
 MICHEL A. .... T Chimie minérale (Orsay).  
 OLMER ..... T Energétique générale.  
 ROUAULT ..... T Electricité (Orsay).  
 GAUTHIER ..... T Mécanique appliquée.  
 BARCHEWITZ ..... T Chimie physique.  
 BROSELL ..... T Physique atomique.  
 BUSER ..... T Physiologie comparée.  
 CAMUS ..... T Physiologie vég. B.M.P.V.  
 CASTAING ..... T Physique (Orsay).  
 CURIEN ..... T Minéralog. et cristallog.  
 MOYSE ..... T Physiologie vég. (Orsay).  
 NOIROT ..... T Evolution des êtres org.  
 PANNETIER ..... T Chimie générale (Orsay).  
 POSSOMPES ..... T Zoologie.  
 PULLMANN ..... T Chimie théorique.  
 TEILLAC ..... T Physique nucl. et radioactivité  
 TONNELAT ..... T Biologie physico-chim.  
 VILLE ..... T Econométrie.  
 WILLEMART ..... T Chimie (P.C.B.).  
 DODE ..... T Chimie (Orsay).  
 FREYMAN ..... T Recherches physiques.  
 GUINOCHE ..... T Biol. vég. S.P.C.N. (Orsay).  
 ROLLET ..... T Chimie (P.C.B.).  
 Mlle JOSIEN ..... T Chimie S.P.C.N.  
 CHEVALLEY ..... T Géométrie algébrique et théorie des groupes.  
 ARNOULT ..... T Electronique (Orsay).  
 CHAPELLE ..... T Physique (Orsay).  
 DELANGE ..... T Mathématiques (Orsay).  
 DENY ..... T Mathématiques gén. (Orsay).  
 GERMAIN ..... T Mécan. théor. des fluides.  
 LUCAS G. .... T Géologie.  
 ALLARD ..... T Chimie physique.  
 BERTHELOT ..... T Phys. fondamentale des hautes énergies (Orsay).  
 BRICART ..... T Météorologie et phys. de l'atmosphère.  
 Mme ALBE-  
 FESSARD ..... T Psychophysiologie.  
 FRIEDEL ..... T Physique des Solides (Orsay).  
 JULIA M. .... Etude des structures moléculaires naturelles complexes.  
 LENDER ..... T Biol. animale S.P.C.N. (Orsay).  
 MAGAT ..... Physico-chimie des radioéléments.  
 Mlle QUINTIN ... T Electrochimie.  
 MONOD ..... T Chimie du métabolisme.  
 BENOIT ..... T Physiol. anim. (Orsay).  
 DE POSSEL ..... T Analyse numérique.  
 CHARLOT ..... T Chimie analytique.  
 HAISSINSKY ..... T Radiochimie.  
 LEMÉE ..... T Physiol. vég. B.M.P.V. (Orsay).  
 GUÉRIN ..... T Chimie M.P.C. (Orsay).  
 CHATELET M. ... T Chimie (P.C.B.).  
 JEAN ..... T Physique nucléaire (Orsay).  
 MATTTLER ..... T Physique S.P.C.N.  
 MICHEL L. .... Phys. théor. des hautes énergies (Orsay).  
 BERGERARD ..... T Zoologie (Orsay).  
 BERTEIN ..... T Electronique (Orsay).  
 BOUSSIÈRES ..... Chimie des radioéléments (Orsay).  
 Mme COUTURE .. T Thermodynamique et méc. physique.  
 ELLENBERGER ... T Géologie appl. sur le terr.  
 FRANC ..... Biol. animale (P.C.B.).  
 SCHNELL ..... Botanique tropicale (Orsay).  
 STOLKOWSKI ... Physiologie générale.  
 ACHER ..... Chimie biol. (Orsay).  
 BAUDOIN ..... Biologie animale P.C.B.  
 BEAUMONT ..... Biologie animale S.P.C.N.  
 BLAMONT ..... T Géophysique ionosphère.  
 BOURREAU ..... Botanique.  
 CURIE D. .... Physique (M.G.P.).  
 DURAND-DELGA .. Géologie.  
 FRÉON ..... T Chimie organique (Orsay).  
 HELLER ..... T Physiologie végétale.  
 TORTRAT ..... T Calcul des probabilités.  
 CAILLEUX ..... Géologie (S.P.C.N.).  
 MAGNAN ..... T Physique (S.P.C.N.).  
 DAUDEL ..... T Mécanique ondulatoire appl. à la chim. théor. et à la phys. nucléaire.  
 Mlle FOURCROY .. Biol. végétale (S.P.C.N.).  
 Mme CHOQUET-  
 BRUHAT ..... T Méc. analytique et méc. céleste  
 Mlle VEIL ..... Physiologie générale.  
 LWOFF ..... T Microbiologie.  
 SIESTRUNCK ... T Mécan. phys. et expérim.  
 LACOMBE ..... T Métallurg. des métaux nucl.  
 BROCHARD ..... T Physique P.C.B. (Orsay).  
 CABANNES ..... T Mécanique générale.

|                 |                                         |                  |                           |
|-----------------|-----------------------------------------|------------------|---------------------------|
| LESIEUR.....    | T Mathématiques M.P.C.<br>(Orsay).      | JULLIEN J. ....  | Chimie P.C.B.             |
| MAZET.....      | T Mécanique générale (Orsay).           | MALGRANGE ....   | T Tech. math. de la phys. |
| CAIRE .....     | Géographie phys. et géol.<br>dynamique. | OLIVIER .....    | Antropologie.             |
| COMOLET .....   | T Mécanique des fluides.                | NOZERAN .....    | T Botanique II (Orsay).   |
| CORABCEUF ..... | Physiologie animale.                    | BLANC-LAPIERRE.. | Physique E.N.S. (Orsay).  |
| DELLOUÉ .....   | Physique de l'exosphère.                | CHEVAUGEON....   | T Botanique (Orsay).      |
| GORENFLOT ..... | Botanique II (Orsay).                   | KAHANE .....     | T Mathématiques (Orsay).  |
| HOUILLOIN.....  | Biologie animale P.C.B.                 | SAMUEL.....      | T Math. E.N.S. féminines. |
|                 |                                         | KOURGANOFF ....  | T Astronomie (Orsay).     |
|                 |                                         | THIRY .....      | T Mécanique céleste.      |

Secrétaire général..... POUILLAIN R.

---



A MONSIEUR CHARLES PRÉVOST

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

*Qui a bien voulu me faire l'honneur  
de présider le jury de cette thèse.*

A MONSIEUR PIERRE CHOUARD

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE VÉGÉTALE A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

A MONSIEUR PAUL CADIOT

MAITRE DE CONFÉRENCES A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

*Qui ont accepté de juger ce travail.  
En témoignage de respectueuse gratitude.*



A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS,  
MEMBRE DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE,  
DIRECTEUR DE L'INSTITUT DE CHIMIE DES SUBSTANCES NATURELLES  
DU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

*Qui me fit l'honneur de m'accepter  
dans son laboratoire, de me confier ce  
travail, et de me faire sans cesse bénéfi-  
cier de ses conseils et de son profond  
savoir.*

*En témoignage de ma très vive  
reconnaissance et de mon respectueux  
attachement.*



A MONSIEUR JEAN LE MEN

PROFESSEUR A L'ÉCOLE NATIONALE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

*qui m'a initiée à la chimie végétale  
et m'a guidée tout au long de mes  
recherches, en me faisant profiter de sa  
grande expérience.*

*En témoignage de profonde recon-  
naissance et de respectueuse affection.*



A MONSIEUR CARL DJERASSI

PROFESSEUR A L'UNIVERSITÉ DE STANFORD (CALIFORNIE)

*qui m'a fait profiter de sa haute  
expérience.*

*En témoignage de ma gratitude.*



A MONSIEUR GEORGES DILLEMANN

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

*dont la bienveillance et l'appui  
m'ont permis de mener à bien ce  
travail.*

*En témoignage de mon dévouement  
et de mon profond attachement.*



A MONSIEUR LE DOYEN GABRIEL LE BRAS

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE DROIT ET DES SCIENCES ÉCONOMIQUES DE PARIS,  
MEMBRE DE L'INSTITUT,

*qui m'a toujours montré des  
marques d'intérêt.*

*En témoignage d'affectueuse  
gratitude.*



A MON ÉPOUX,

*En témoignage de mon affection.*



## INTRODUCTION

---

L'étude systématique des alcaloïdes indoliques et stéroïdiques de plantes appartenant plus particulièrement à la famille botanique des Apocynacées a suscité, depuis plusieurs années, l'intérêt de M. le Professeur M.-M. JANOT.

C'est dans le cadre de ces recherches que M. le Professeur M.-M. JANOT a bien voulu me confier tout d'abord l'étude des alcaloïdes des graines de l'*Amsonia Tabernaemontana* Walt. et ensuite me proposer l'isolement des alcaloïdes du *Vinca minor* L. et la détermination de leur structure.

Menés sous la direction quotidienne de M. le Professeur J. LE MEN, ces travaux, qui font l'objet de cette thèse, ont pu aboutir grâce à la mise au point d'une technique nouvelle de séparation des substances alcaloïdiques : la chromatographie préparative sur plaque, et grâce à l'utilisation de méthodes physiques nouvellement appliquées à la détermination des structures : la spectrométrie de masse et de résonance magnétique nucléaire.

Le plan adopté est le suivant :

I. Alcaloïdes des graines de l'*Amsonia Tabernaemontana* Walt. :

- Historique.
- Isolement des alcaloïdes.
- Structure de la tabersonine.

II. Alcaloïdes du *Vinca minor* L. :

- Historique.
- Isolement des alcaloïdes.
- Structure des alcaloïdes :

1<sup>o</sup> Alcaloïdes du groupe de l'éburnamine :

1. Vincamine.
2. Vincine.

2° Alcaloïdes à chromophore carbométhoxy  $\alpha$  méthylène indoline :

1. (—) Vincadifformine.
2. Minovincine et minovincinine.
3. Méthoxy-16 minovincine.
4. Minovine.

Conclusion.

Je ne saurais commencer cet exposé sans remercier également :

MM. H. BUDZIKIEWICZ et J. M. WILSON, de l'Université de Stanford (Californie) pour l'exécution des spectres de masse,

Mlle L. J. DURHAM, de l'Université de Stanford (Californie), pour l'exécution des spectres de résonance magnétique nucléaire,

M. J. GUY, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

Mme HOUELLE et M. HESPEL, pour l'exécution des spectres infrarouge,

M. Y. RAOUL, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, qui a mis son spectrographe I. R. à ma disposition,

MM. P. POIRIER et R. BERRET de l'U.C.L.A.F., ainsi que M. R. LÉVY, Directeur du Service central d'Analyse du C.N.R.S., pour les déterminations microanalytiques,

Les Laboratoires FEVRIER-DECOISY qui m'ont fait parvenir le lot de feuilles de *Vinca minor* L. qui a permis cette étude,

M. VERGER, Jardinier-Chef à la Faculté de Pharmacie de Paris, qui a procédé à la culture de l'*Amsonia Tabernaemontana* Walt.,

Les Laboratoires ELI LILLY à Indianapolis, à qui je suis redevable d'une partie de la tabersonine nécessaire à l'aboutissement de son étude de structure.

J'adresse tout particulièrement mes remerciements à M. E. FELLION dont la collaboration amicale m'a été très précieuse dans l'extraction et l'isolement des alcaloïdes.

Je tiens à témoigner ma reconnaissance aux membres du Laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris et de l'Institut des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, pour le concours qu'ils m'ont apporté :

M. R. GOUTAREL, Directeur Scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique,

M. A. LE HIR, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

M. J. POISSON, Maître de Conférences agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris,

Mlle M. CHOIX, Assistante à la Faculté de Pharmacie de Paris,

Mmes et Mlles T. BARREAU, D. DOHKAC MANH, C. CONREUR, J. GOSSET, C. KAN, L. OLIVIER, M. SEILLER,

MM. R. BEUGELMANS, A. CAVÉ, Y. HAMMOUDA, M. KOCH, M. LEBŒUF, J. LÉVY, P. LONGEVIALLE, J. PARELLO, P. POTIER, J. P. PRINCE, F. PUISIEUX.

Je remercie également :

M. le Docteur J. A. BÈGUE,

M. A. MORETTE, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

M. M. CHAIGNEAU, Maître de Recherches au Centre national de la Recherche Scientifique,

M. M. ROBBA, Maître de Conférence agrégé à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

M. R. FRANQUET, Directeur de l'École nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims,

M. M. LEULIER, Professeur à l'École nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims,

M. M. QUIRIN, Maître de Conférences agrégé à l'École nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims.

---

Les genres *Amsonia* et *Vinca* appartiennent à la famille des Apocynacées, sous-famille des Plumiérioidées, tribu des Alstoniées, et plus précisément à la sous-tribu des Catharanthinées, qui ne comporte que des plantes herbacées et des sous-arbrisseaux.

Dans cette sous-tribu des Catharanthinées, quatre genres se trouvent classés : *Vinca* (3 espèces) et *Catharanthus* (6 espèces), *Rhazia* (1 espèce) et *Amsonia* (19 espèces).

Les genres *Vinca* et *Catharanthus* groupent toutes les plantes habituellement désignées sous le nom de Pervenches ; ils possèdent en commun des feuilles opposées à lignes stipulaires, des fleurs solitaires au moins pour certaines d'entre elles, ébractées, à lobes dissymétriques, le pollen à protoplasme inclus ou presque et le disque réduit à deux écailles libres. Au contraire, les genres *Rhazia* et *Amsonia*, extrêmement voisins, possèdent des feuilles spiralées, sans lignes stipulaires, des fleurs groupées, bractées, à lobes symétriques, le pollen à protoplasme saillant et le disque adné.

La taxonomie du genre *Vinca*, longtemps discutée, a fait l'objet des travaux de M. PICHON [75] et d'une mise au point de R. PARIS et H. MOYSE [70].

Le *V. minor* L. est une plante herbacée vivace, répandue en Europe et particulièrement dans les régions méditerranéennes, acclimatée dans les régions tempérées du monde entier.

Une monographie botanique du genre *Amsonia* a été publiée par R. E. WOODSON [117] qui range l'*A. Tabernaemontana* Walt. dans la section *Euamsonia* qui groupe diverses espèces croissant notamment au sud-est des États-Unis.

---

I. — ALCALOÏDES DES GRAINES DE  
L'AMSONIA TABERNAEMONTANA WALT.



## HISTORIQUE

---

L'*Amsonia Tabernaemontana* Walt. est une herbe vivace dressée de 70-90 cm, à souche plus ou moins lignifiée, tige peu ramifiée, rameaux alternes et ascendants, feuilles irrégulièrement alternes, pétiolées, à limbe étroit et lancéolé. Les fleurs bleues, groupées en cymes, se transforment à maturité en follicules portant de une à quinze graines sessiles, cylindriques, non imbriquées ni comprimées, de 5-12 x 2-2,5 mm; elles sont glabres, brunes, coriaces, pourvues d'ornementations sur toute leur surface et comportent une rainure ventrale longitudinale portant en son milieu un hile punctiforme; elles sont albuminées et possèdent un embryon axial et cylindrique, à radicule supère.

Un échantillon du lot qui a été mis à notre disposition, et qui provient du Jardin Botanique de la Faculté de Pharmacie de Paris, avait fait l'objet d'une identification botanique et d'une étude histologique de M. PICHON, J. LE MEN et H. POURRAT [77].

Ces deux derniers auteurs, après avoir indiqué que les feuilles contenaient de l'acide ursolique [55], entreprirent avec M.-M. JANOT la recherche des alcaloïdes dans les graines, recherche qui devait aboutir à l'isolement de la tabersonine [45].

Notre travail a consisté en l'isolement et la caractérisation d'un autre alcaloïde: la tétrahydroalstonine (allo  $\delta$  yohimbine) et en l'établissement de la structure de la tabersonine.

L'étude chimique de la tabersonine a été rendue possible grâce à un supplément de cet alcaloïde qui nous a été aimablement adressé par les Laboratoires ELI LILLY (Indianapolis, U.S.A.).

\*\*\*

Une étude pharmacodynamique, réalisée par H. MORIN, J. LE MEN et H. POURRAT [63] sur la tabersonine, montre qu'elle est douée d'une faible toxicité et de propriétés hypotensives peu marquées, vraisemblablement dues à une action vaso-dilatatrice périphérique.

## ISOLEMENT DES ALCALOÏDES

### A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS.

La technique d'isolement de la tabersonine mise au point par M.-M. JANOT, H. POURRAT et J. LE MEN [45] est extrêmement simple : la poudre grossière des graines est imbibée par une solution aqueuse à 5 % de carbonate neutre de sodium et, après dessiccation, épuisée au Soxhlet pendant 10 heures au moyen de l'hexane; après distillation du solvant, le résidu huileux obtenu, mis en contact pendant 48 heures avec une solution aqueuse chlorhydrique à 10 % laisse déposer des aiguilles blanches de chlorhydrate de tabersonine qui sont recristallisées dans l'alcool. Leur poids représente environ 1 % du poids de poudre de graine.

### B. — TRAVAUX PERSONNELS.

Nous avons utilisé la technique de M.-M. JANOT, H. POURRAT et J. LE MEN, en y apportant une importante modification : la séparation chromatographique des bases.

Les alcaloïdes totaux obtenus par épuisement par l'hexane sont repris par une faible quantité de ce solvant. Après filtration de l'insoluble, le filtrat est chromatographié sur colonne d'alumine d'activité 1.

Les fractions de tête, éluées au moyen du mélange hexane-benzène (5-5) contiennent la tabersonine en totalité. Le chlorhydrate de tabersonine est préparé par addition ménagée d'acide chlorhydrique et cristallisé dans le méthanol-éther.

Les fractions éluées par le benzène contiennent un alcaloïde qui cristallise spontanément dans le méthanol.

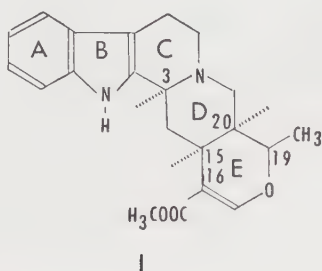
#### *Caractérisation de la tétrahydroalstonine.*

L'alcaloïde nouvellement isolé,  $C_{21}H_{24}O_3N_2$ , ( $F = 230^\circ$ ,  $\alpha_D = -101^\circ$  dans le chloroforme) présente un spectre U.V. (max.  $\lambda_{m\mu}$  ( $\log \epsilon$ ) : 225 (4,56), 290 (3,80) de type indolique, mais on n'observe pas de minimum à 240-250  $m\mu$  : il apparaît, à la place, à 250  $m\mu$ , un point d'inflexion de la courbe, qui est caractéristique des alcaloïdes du type de la corynanthéine ou des  $\delta$  yohimbines [44] [36] [87].

Ce fait est corroboré par la présence sur le spectre I.R. de deux bandes à 1 700 et 1 610  $cm^{-1}$ , qui peuvent être rapportées à l'existence du chromophore ester méthylique conjugué à un éther d'énol [44] [36].

Le spectre de masse de cet alcaloïde montre le pic moléculaire à 352 et possède les pics typiques de la fragmentation des  $\delta$  yohimbines [4] : cf. tableau 1, page 30.

Son spectre de résonance magnétique nucléaire est en parfait accord avec la structure I, le doublet ( $J = 7$  cps) centré à 1,35 ppm correspondant au groupement méthyle du cycle E, en  $\beta$  d'un atome d'oxygène, et le singulet à 7,55 ppm étant caractéristique de l'hydrogène oléfinique adjacent à un atome d'oxygène.



L'identification a été faite avec la tétrahydroalstonine par la comparaison des pouvoirs rotatoires et du point de fusion de notre alcaloïde avec celui d'un échantillon authentique.

|                         | Structure                                                  | $\alpha$          | F        |
|-------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------|----------|
| Ajmalicine .....        | 3 $\alpha$ -15 $\alpha$ -20 $\beta$ -19 $\beta$<br>normal  | — 58° (chlorof.)  | 250-252° |
| Akuammigine .....       | 3 $\beta$ -15 $\alpha$ -20 $\alpha$ -19 $\beta$<br>épiallo | — 44° (éthanol)   | 113°     |
| Tétrahydroalstonine ... | 3 $\alpha$ -15 $\alpha$ -20 $\alpha$ -19 $\beta$<br>allo   | — 102° (chlorof.) | 230-231° |
| Alcaloïde x .....       |                                                            | — 101° (chlorof.) | 230°     |

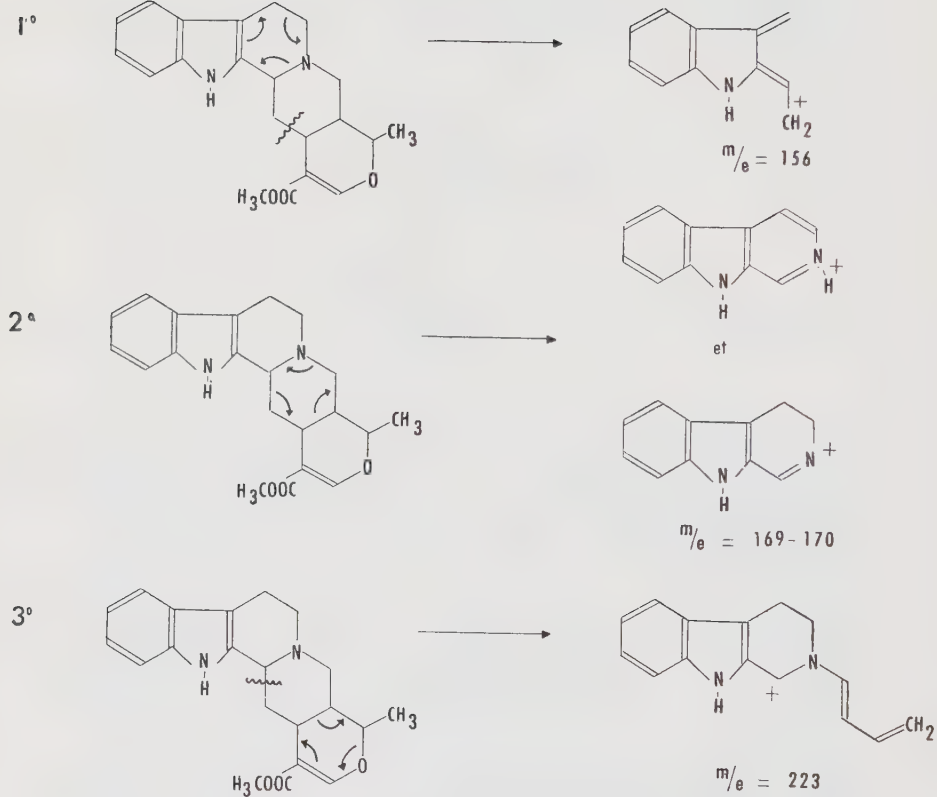


Tableau I

## STRUCTURE DE LA TABERSONINE

### A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS.

1° Travaux de M.-M. JANOT, H. POURRAT et J. LE MEN [45] :

S'appuyant sur les analyses du monochlorhydrate,  $F = 196^\circ$ , les auteurs admettent provisoirement la formule brute  $C_{20}H_{26}O_2N_2$ , HCl.

Ils signalent la présence d'un chromophore rappelant celui de l'échitamide, en se fondant sur l'examen du spectre U.V. (max.  $\lambda m\mu$  ( $\log \epsilon$ ) : 230 (3,85), 299 (3,99), 328 (4,17) et du spectre I.R. qui indique à 1 660 et 1 600  $cm^{-1}$  la présence d'un groupement carbonyle conjugué à une double liaison. Ils signalent encore à 3 400  $cm^{-1}$  l'existence d'une bande attribuée à une fonction OH ou NH libre.

Enfin, ils attirent l'attention sur la valeur élevée du pouvoir rotatoire : —  $310^\circ$  dans le méthanol, propriété observée également chez des alcaloïdes extraits d'Apocynacées des genres *Alstonia* et *Picralima*.

L'alcaloïde donne avec l'acide sulfurique en présence de sulfate ferrique une coloration verte virant au bleu-clair par chauffage à  $100^\circ$  sur bain-marie; l'acide nitrique donne également une coloration verte intense mais fugace.

2° Travaux de M.-M. JANOT, J. LE MEN et C. FAN [48] :

Les auteurs hésitent entre la formule précédemment adoptée et une formule en  $C_{20}H_{24}O_2N_2$  à laquelle ils donnent leur préférence. Ils précisent que la tabersonine base comporte un groupement méthoxyle et sans doute un C-méthyle.

Par hydrogénation catalytique en présence de platine d'Adams, ils préparent un dérivé dihydrogéné qui présente un spectre U.V. de même type que celui de la tabersonine, montrant ainsi que la saturation de la double liaison n'a pas affecté le groupement chromophore.

La tabersonine n'est pas saponifiable sans décomposition ni acétylable, mais, par réduction au moyen de l'hydrure d'aluminium et lithium au sein du dioxane, les auteurs préparent un alcool : le tabersonol, de spectre U.V. purement indolinique, qui donne un dérivé diacétylé. Ce dérivé diacétylé présente un spectre U.V. analogue à celui de la strychnine, ce qui conduit les auteurs à penser que l'un des groupements acétyl estérifie la fonction alcool du tabersonol, tandis que l'autre se trouve fixé sur l'atome d'azote indolinique.

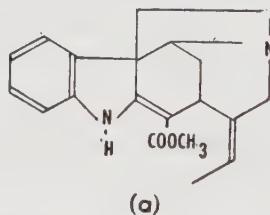
## B. — TRAVAUX PERSONNELS.

### 1<sup>o</sup> Établissement de la formule brute.

Le spectre de masse de la tabersonine (fig. 2, p. 42) indique un poids moléculaire de 336, ce qui nous a conduit à adopter, contrairement aux auteurs précédents, une formule en  $C_{21}H_{24}O_2N_2$ .

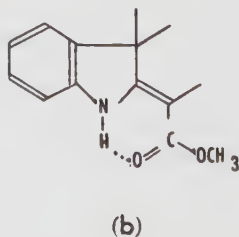
### 2<sup>o</sup> Identification du groupement chromophore.

Sir Robert ROBINSON, avec A. F. THOMAS en 1955 [89], puis avec K. AGHORAMURTHY en 1957 [1], pensait déjà à l'existence d'un groupement chromophore identique dans l'akuammicine, la pseudo-akuammicine, l'échitamidine et la tabersonine. Sa nature avait été envisagée par ce même auteur qui proposait pour l'akuammicine la formule (a) suivante :



Cette hypothèse s'est trouvée vérifiée par trois équipes de chercheurs [57] [97] [8] qui ont mis au point quelques réactions chimiques caractéristiques de ce groupement chromophore complexe, mettant en évidence la réactivité particulière des fonctions qui le composent :

1<sup>o</sup> L'atome d'hydrogène mobile porté par l'azote indolique se montre rebelle à toute acylation, et ce fait semble pouvoir s'interpréter par l'existence d'un pseudo-cycle dû à la présence d'une liaison hydrogène :



2° Le groupement ester n'est pas saponifiable sans décomposition profonde de la molécule;

3° La double liaison en  $\alpha - \beta$  de l'atome d'azote N (a) n'est pas saturée par hydrogénation catalytique;

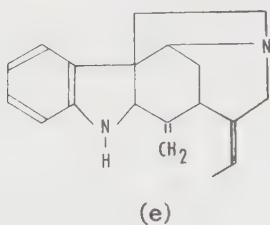
4° Par contre, l'hydrogénation par le zinc en milieu sulfurique se produit de manière sélective sur cette double liaison, conduisant à l'ester saturé dont les réactions fonctionnelles sont normales, de même que celles de l'azote indolinique N (a);

5° Une descarbométhoxylation est réalisable en milieu acide concentré, fournissant un dérivé indolénine;

6° La position de l'atome d'azote N (b) de l'indolénine, séparé de l'azote N (a) par une chaîne tricarbonnée, permet une très intéressante attaque nucléophile, par le borohydrure de potassium en milieu alcalin, dont le résultat est l'obtention d'un indole :



7° Enfin, la réduction par l'hydrure d'aluminium et lithium ne fournit pas l'alcool primaire, mais un dérivé méthylène exo :



En ce qui concerne la tabersonine, les trois premiers points ont déjà été constatés par M.-M. JANOT, J. LE MEN et C. FAN [48].

L'hydrogénation de la tabersonine I (tableau 2, p. 40-41) par le zinc amalgamé dans l'acide sulfurique au 1/10<sup>e</sup> pendant 48 heures, à la température du laboratoire, conduit à une dihy-

dro-2,3 tabersonine II  $C_{21}H_{26}O_2N_2$ , qui n'a pu être obtenue à l'état cristallisé,  $\alpha_D = 0^{o*}$  dans l'éthanol, dont le spectre U.V. (max.  $\lambda m\mu$  ( $\log \epsilon$ ) : 245 (3,86), 298 (3,48) est indolinique et dont le spectre I.R. ne présente plus la bande à  $1\,660\text{ cm}^{-1}$ , mais une bande à  $1\,700\text{ cm}^{-1}$  caractéristique d'une fonction ester non conjuguée.

Ce dérivé est encore susceptible de capter une molécule d'hydrogène en présence de platine d'Adams, fournissant la tétrahydrotabersonine III,  $C_{21}H_{28}O_2N_2$ ,  $F = 110^{o}$ ,  $\alpha_D = 0^{o*}$  (éthanol), dont le spectre U.V. n'est pas modifié.

L'hydrolyse de la tabersonine en tube scellé à  $110^{o}$  pendant 2 h 30, dans l'acide chlorhydrique 4 N, conduit à une indolénine IV,  $C_{19}H_{22}N_2$ ,  $F = 89^{o}$ ,  $\alpha_D = -34^{o}$  dans l'éthanol, de spectre U. V. : max.  $\lambda m\mu$  ( $\log \epsilon$ ) 220 (4,24), 270 (3,70), dont le spectre I.R. montre la disparition de la bande ester conjugué à  $1\,660\text{ cm}^{-1}$ .

La solution méthanolique de ce dérivé, maintenue une heure sous agitation, en contact avec du borohydrure de potassium en milieu alcalin, fournit, à côté d'une faible quantité d'un composé indolinique V,  $C_{19}H_{24}N_2$ , un dérivé amorphe VI,  $C_{19}H_{24}N_2$ , de spectre U.V. indolique.

Ces faits concourent à l'établissement du groupement chromophore carbométhoxy  $\alpha$  méthylène indoline, mais la formule brute en  $C_{21}$  nous fait envisager toutefois une structure différente de celle du squelette de l'akuammicine.

Cette hypothèse est étayée par un comportement différent vis à vis de l'hydrure d'aluminium et lithium. L'action de ce dernier sur la tabersonine, aussi bien que sur son dérivé d'hydrogénation catalytique XIII,  $C_{21}H_{26}O_2N_2$ ,  $\alpha_D = -540^{o}$  (éthanol), maintenus en solution dans un mélange d'éther et de tétrahydrofurane, à reflux pendant 6 heures, conduit non pas au dérivé méthylène exo, mais dans chaque cas au mélange de deux composés :

— un dérivé désoxygéné saturé, respectivement : dihydrotabersonane VII,  $C_{20}H_{26}N_2$ ,  $F = 165^{o}$ ,  $\alpha_D = +37^{o}$  (chloroforme) et tétrahydrotabersonane VIII,  $C_{20}H_{28}N_2$ ,  $\alpha = -15^{o}$  (chloroforme), de spectres U.V. indoliniques, dont les spectres de R.M.N. présentent à 0,90 ppm un doublet ( $J = 7\text{ cps}$ ) caractéristique d'un  $=CH-CH_3$ ;

(\*) Il ne faut pas déduire de ce pouvoir rotatoire nul l'existence d'un composé racémique, le produit originel étant optiquement actif et la réaction effectuée n'étant pas de nature à réaliser une racémisation.

— et l'alcool primaire correspondant, respectivement : dihydrotabersonol IX,  $C_{20}H_{26}ON_2$ ,  $F = 187^\circ$ ,  $\alpha_D = + 81^\circ$  (éthanol), et tétrahydrotabersonol X,  $C_{20}H_{28}ON_2$ ,  $F = 135^\circ$ ,  $\alpha_D = + 5^\circ$  (chloroforme), de spectres U.V. également indoliniques, et dont les spectres I.R. manifestent, outre la disparition de la bande à  $1\,660\text{ cm}^{-1}$ , un renforcement de l'absorption dans la région des hydrogènes actifs (\*).

Ces alcools ont été caractérisés par la formation de leurs dérivés diacétylés, respectivement XI et XII :  $C_{24}H_{30}O_3N_2$ ,  $F = 195^\circ$ ,  $\alpha_D = - 165^\circ$  dans le chloroforme, et  $C_{24}H_{32}O_3N_2$ ,  $F = 197^\circ$ ,  $\alpha_D = - 21^\circ$  dans l'éthanol.

L'ensemble de ces réactions ne subit aucunement l'influence de la présence de la seconde double liaison : l'hydrogénation catalytique de chacun des dérivés dihydro a permis de retrouver le dérivé tétrahydro correspondant.

*N. B.* : On a constaté que dans les spectres de R.M.N. des dérivés ayant conservé le chromophore carbométhoxy  $\alpha$  méthylène indoline intact, il apparaissait constamment vers 9 ppm, un pic dû à un seul proton; ce proton a été identifié comme celui du NH indolinique, anormalement déplacé vers les champs bas par la liaison hydrogène formant le pseudo-cycle (b), (fig. 1, p. 36).

### 3° Nature de la chaîne latérale.

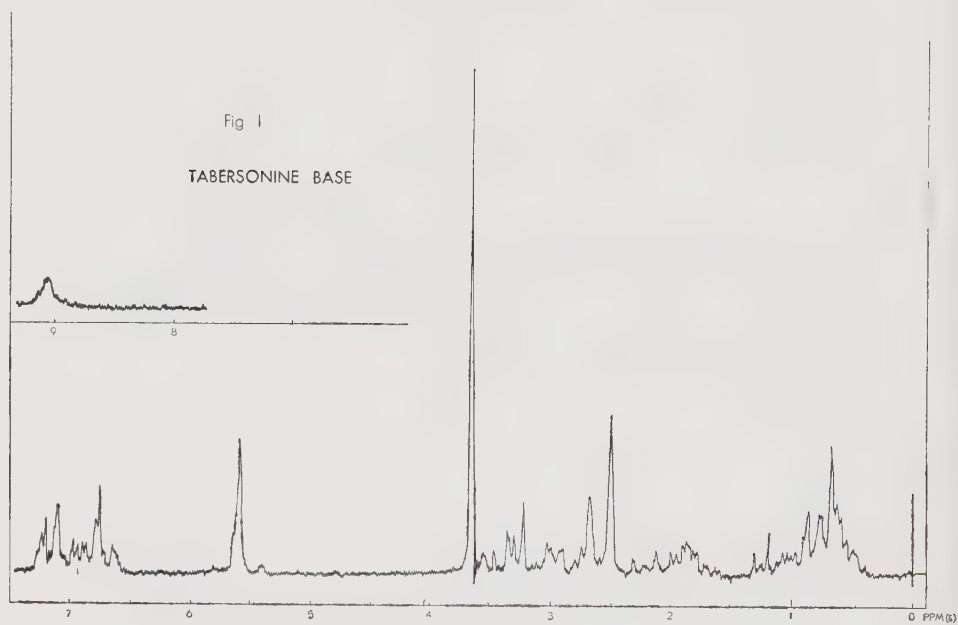
Un seul C-méthyle a été dosé par la méthode de KUHN-ROTH, que la détermination ait lieu sur la base I elle-même ou sur son dérivé d'hydrogénation catalytique XIII. Par ailleurs, l'oxydation chromique, selon la méthode de P. KARRER [9] modifiée [73], a permis de caractériser l'acide propionique, donc d'affirmer la présence d'une chaîne latérale éthyle, mise en évidence, en outre, par la présence sur le spectre de R.M.N. d'un signal à 0,6 ppm (fig. 1, p. 36).

Ces arguments, joints à l'absence de figures caractéristiques des groupements vinylo ou éthylidène sur le spectre de R.M.N., permettent de conclure que la tabersonine possède une chaîne latérale éthyle.

---

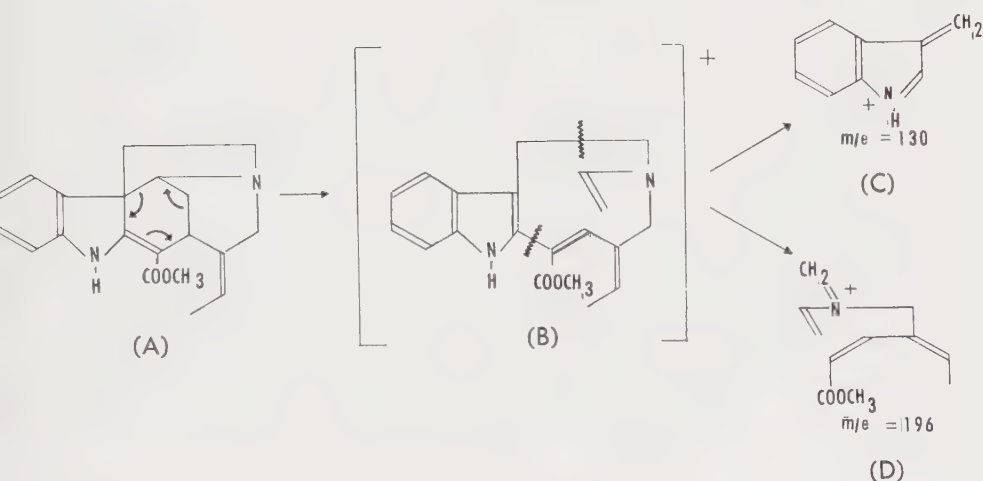
(\*) L'obtention simultanée de l'alcool primaire et du carbure azoté correspondant a déjà été observée en série aromatique par L. H. CONOVER et D. S. TARBELL (18) qui ont obtenu de l'alcool o. amino benzylique et de l'o. toluidine en réduisant l'anthranilate de méthyle par  $LiAlH_4$ .

# TABERSONINE BASE



#### 4° Détermination de la structure de la tabersonine par spectrométrie de masse.

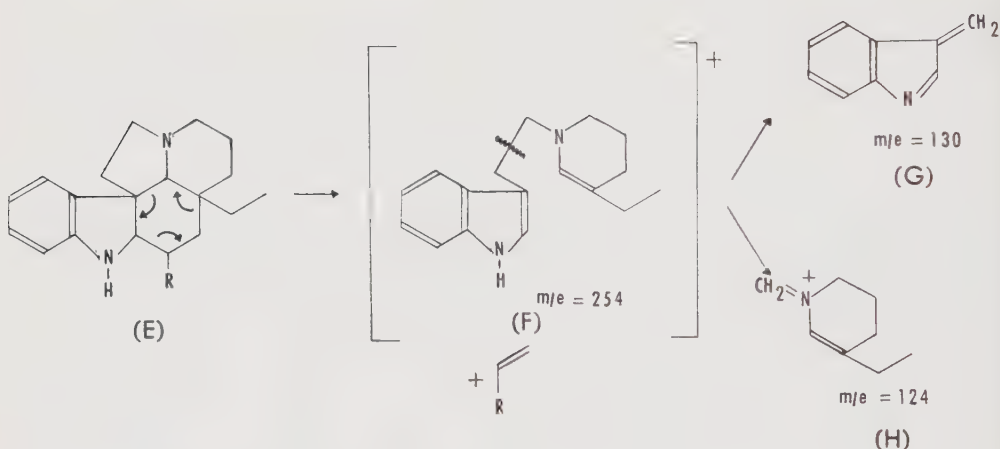
La spectrométrie de masse a tout d'abord confirmé l'hypothèse selon laquelle le squelette de la tabersonine n'était pas du type akuammicine. En effet, ce dernier type (A) subit une fragmentation, par un mécanisme de transfert concerté dans le cycle C, qui mène à l'ion intermédiaire (B), lequel se fragmente à son tour en un ion (C) méthyl-indole  $m/e = 130$  et en un ion (D) méthyl-indole  $m/e = 196$ , caractéristique de cette série [13].



Le spectre de masse de la tabersonine base I (fig. 2, p. 42), ne montre pas de pic à  $m/e = 196$ , mais présente, au contraire, une série de pics dont les principaux se situent à  $m/e = 92-107-122$ , et le spectre de la dihydrotabersonine XIII (fig. 3, p. 42), obtenue par hydrogénation catalytique, montre un pic d'une très grande intensité à  $m/e = 124$ .

A la suite des travaux de K. BIEMANN, l'ion correspondant est maintenant classiquement rapporté à un fragment caractéristique du squelette de l'aspidospermine [11] [12] [21].

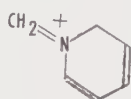
En effet, la fragmentation d'un squelette de ce type se produit de manière quasi-générale par ouverture du cycle C toujours tendu, selon un mécanisme de push-pull électronique (E). La fragmentation de l'ion intermédiaire (F),  $m/e = 254$ , conduit à deux ions : un ion indolique (G),  $m/e = 130$ , et un ion de type déhydropipéridinique (H),  $m/e = 124$ . C'est celui-ci qui nous amène à supposer la nature d'un tel squelette pour la tabersonine.



Cependant, l'ion (F) lui-même, assez stable, est visible sur les spectres de masse à une position très caractéristique. En effet, en considérant son mécanisme de formation, on s'aperçoit que, par rapport à la molécule originale, cet ion est privé d'un chaînon éthylène substitué par le radical R attaché en 3 : acrylate de méthyle ( $\text{R} = \text{COOCH}_3$ ), alcool allylique ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$ ), propylène ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) ou éthylène ( $\text{R} = \text{H}$ ). Il n'apparaît pas dans les spectres de la tabersonine elle-même, ni dans ceux de ses dérivés où la double liaison du chromophore carbométhoxy  $\alpha$  méthylène indoline n'est pas saturée. Il apparaît, par contre, dans les spectres des dérivés indoliniques où la double liaison correspondante est saturée :

|                                                       | Pic<br>de<br>type F | Pic<br>de<br>type H | M <sup>+</sup> | M <sup>+</sup> — F |
|-------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------|
| Dihydro - 2,3 tabersonine II<br>(fig. 4, p. 43) ..... | 252                 | 121-122             | 338            | 86                 |
| Dihydro-2,3 tabersonane VII ..                        | 252                 | 121-122             | 294            | 42                 |
| Dihydro - 2,3 tabersonol IX<br>(fig. 6, p. 44) .....  | 252                 | 121-122             | 310            | 58                 |
| Descarbométhoxy dihydro-2,3<br>tabersonine V .....    | 252                 | 121-122             | 280            | 28                 |
| Tétrahydrotabersonine III ....                        | 254                 | 124                 | 340            | 86                 |
| Tétrahydrotabersonane VIII ..                         | 254                 | 124                 | 296            | 42                 |
| Tétrahydrotabersonol X (fig. 7,<br>p. 44) .....       | 254                 | 124                 | 312            | 58                 |
| Descarbométhoxy tétrahydrata-<br>bersonine XV .....   | 254                 | 124                 | 282            | 28                 |

Si le pic de type (H) se trouve bien à  $m/e = 124$  dans le spectre des dérivés ayant subi une hydrogénation de la double liaison indépendante du groupement chromophore, il se trouve, par contre, situé à  $m/e = 121-122$  dans le spectre des dérivés qui ne l'ont pas subie. Cette double liaison est donc manifestement située sur le fragment déhydropipéridinique. Puisqu'on a vu que la chaîne latérale était une chaîne éthyle, et puisque cette double liaison est inaltérée par le borohydrure et stable vis à vis de l'hydrogénation par le zinc en milieu sulfurique, elle ne peut être située qu'en  $\beta - \gamma$  de l'atome d'azote N (b), c'est-à-dire en 6-7, soit dans la même position qu'elle occupe dans la vindolinine [22, 80] et dans la vindoline [33].



Cette position favorise, par activation allylique, le clivage de la chaîne éthyle, conduisant à l'ion  $m/e = 92$ .

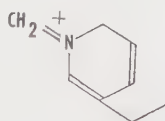




Tableau 2

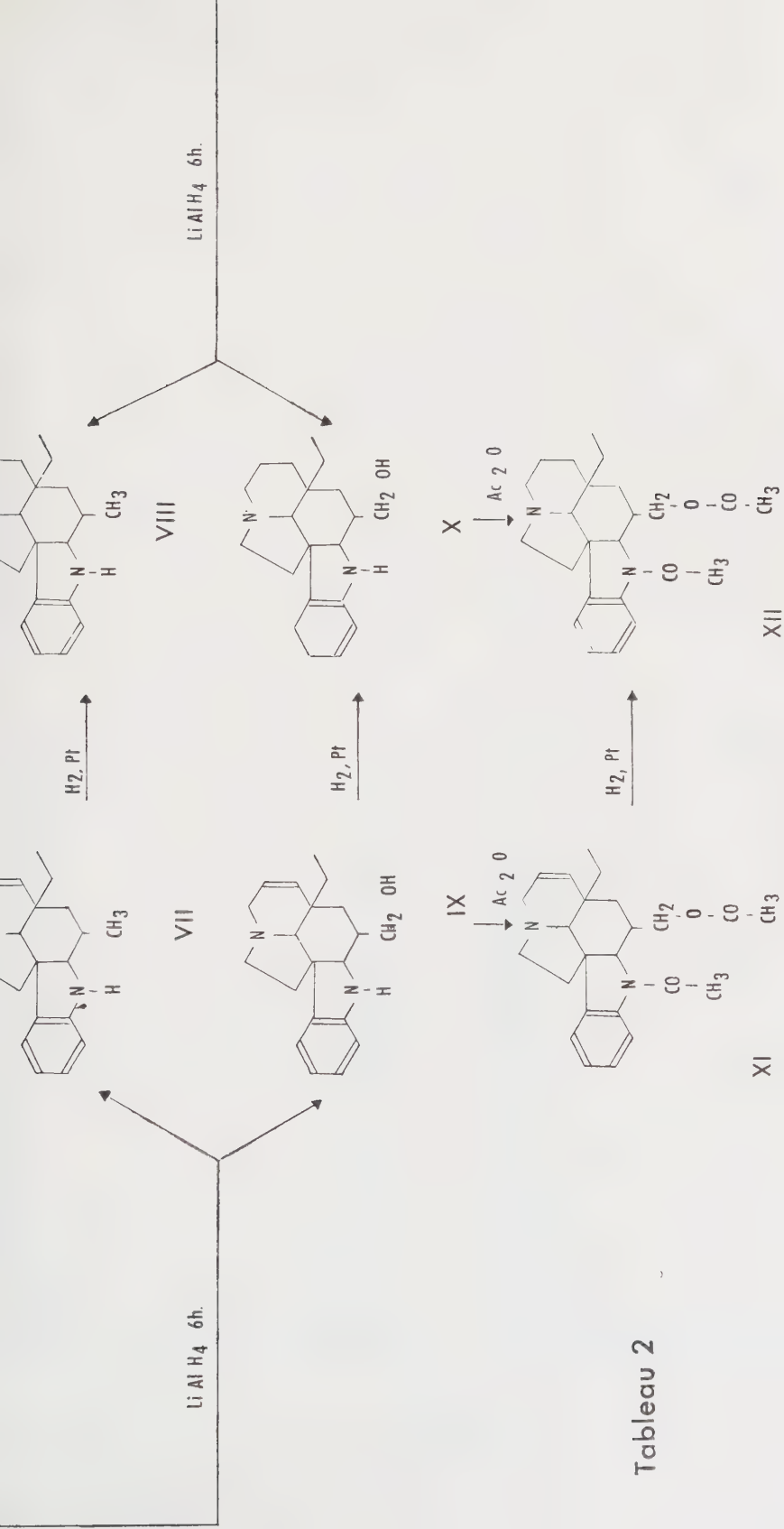


Fig. 2

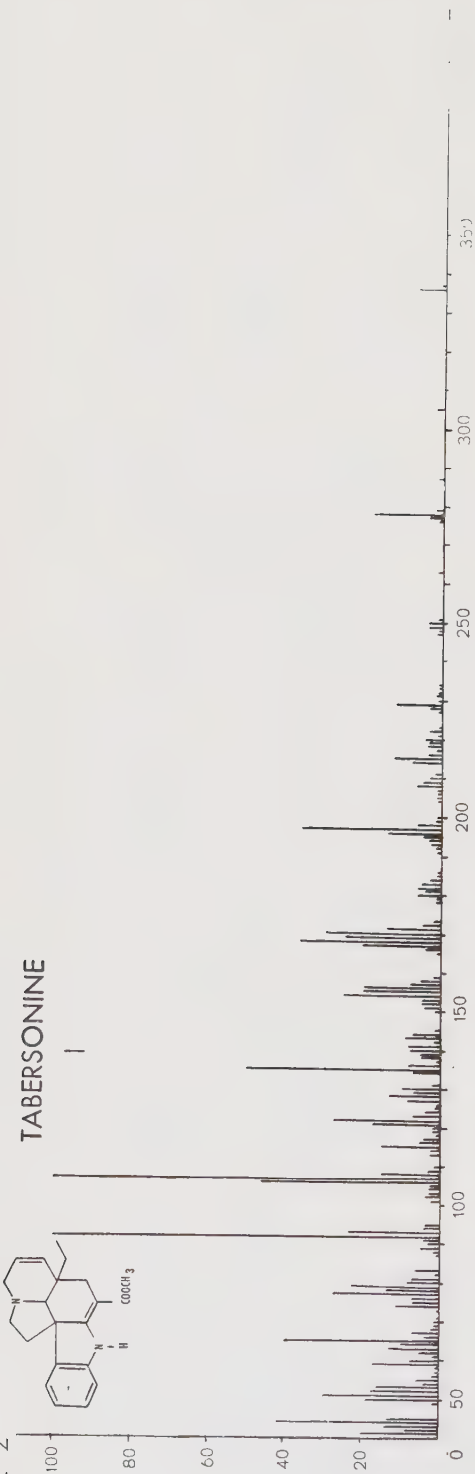
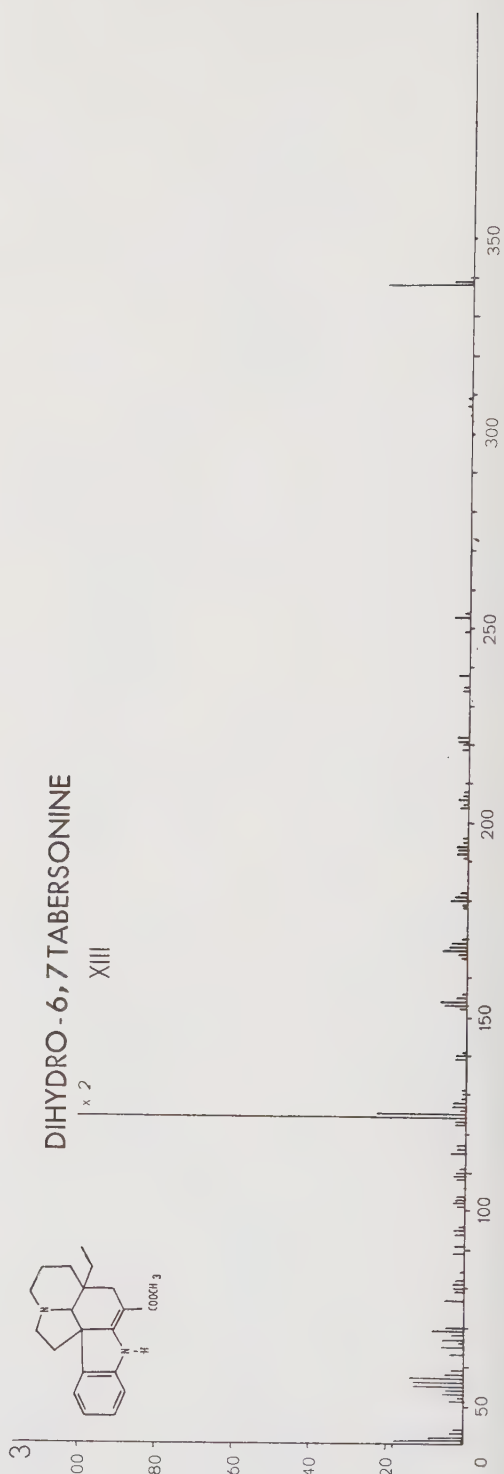


Fig. 3



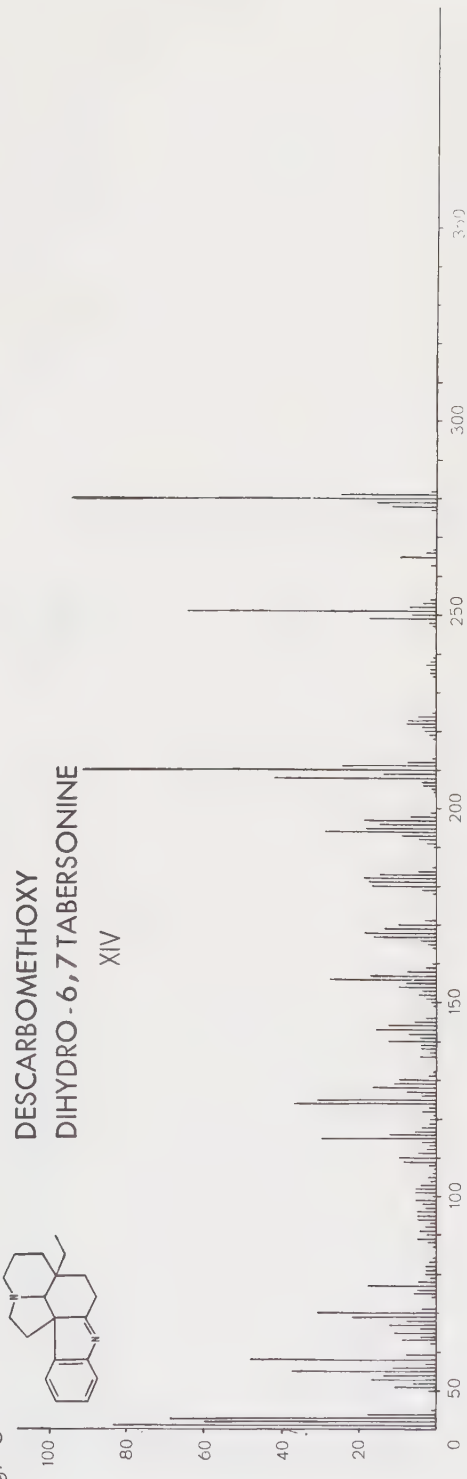
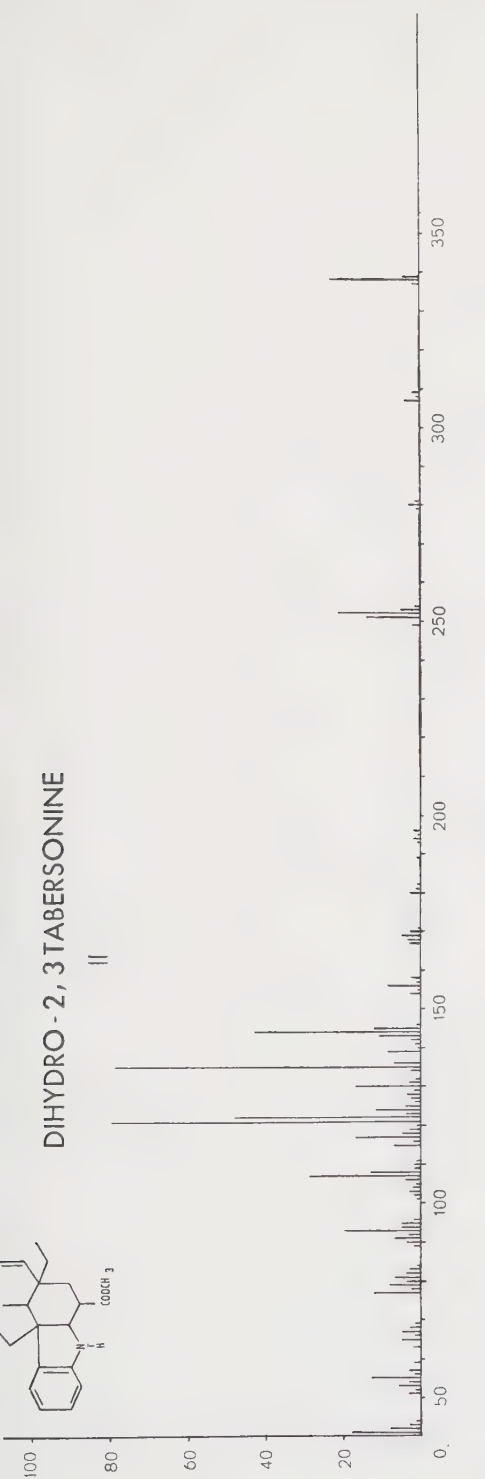


Fig. 5

Fig. 6

DIHYDRO-2,3 TABERSONOL  
IX

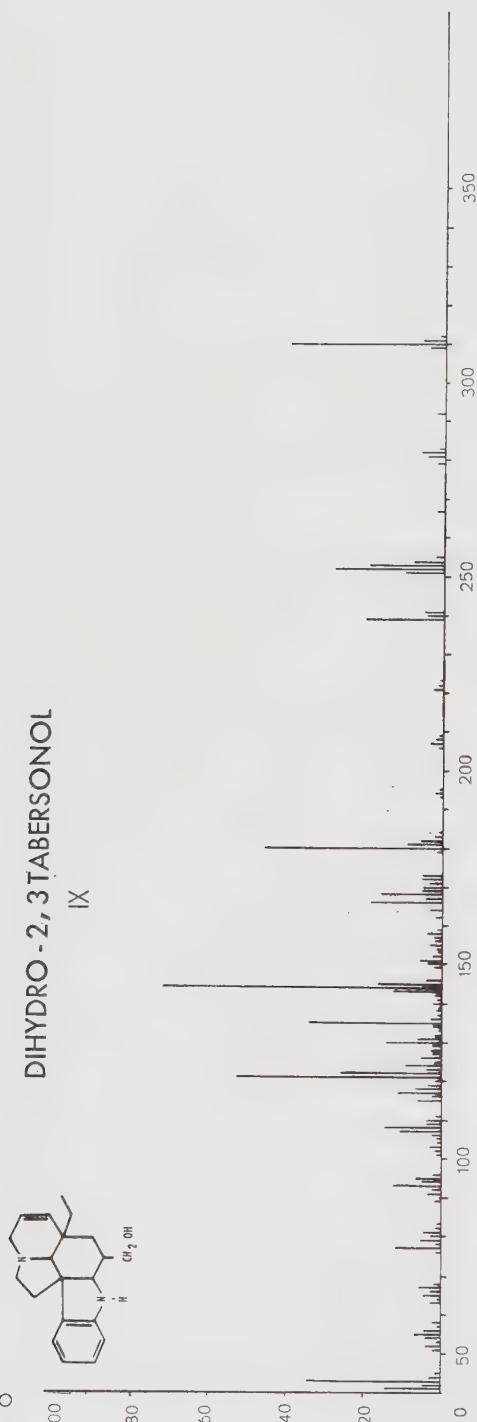
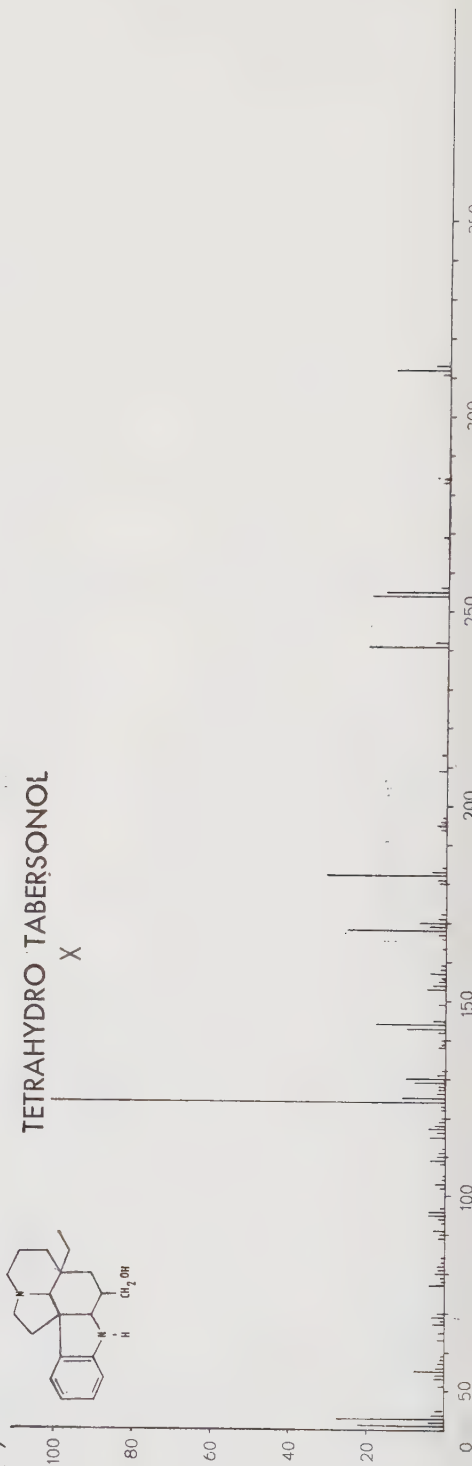
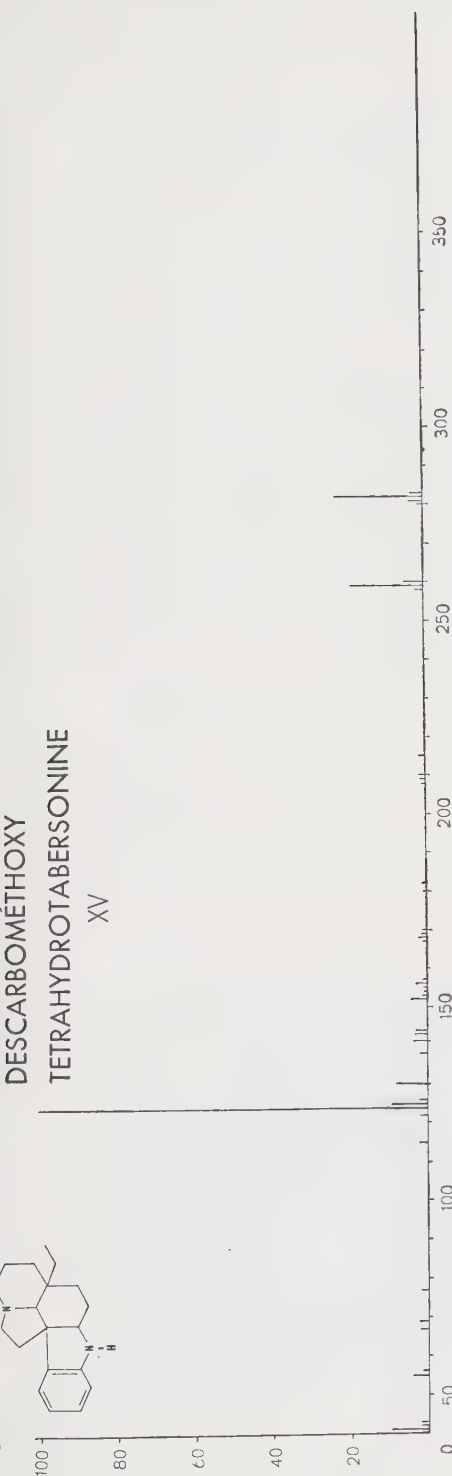


Fig. 7

TETRAHYDRO TABERSONOL  
X



DESCARBOMETHOXY  
TETRAHYDROTABERSONINE  
XV

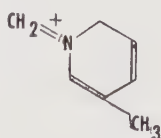


QUEBRACHAMINE  
XVI



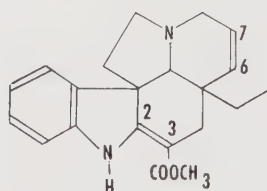
Fig. 9

Enfin, l'ion à  $m/e = 107$  provient de la dégradation partielle de cette chaîne [80].



Sur le spectre de R.M.N. de la tabersonine (fig. 1, p. 36), le déplacement chimique des protons oléfiniques à 5,75 ppm, donc dans des champs anormalement bas, s'explique par le voisinage d'un atome d'azote. Des valeurs semblables ont été observées dans le cas de la vindolinine [80] et de la vindoline [33] précitées, de même à propos de la triacanthine [14] où une valeur identique de 5,75 ppm était également due à la proximité d'un atome d'azote situé en  $\beta$ .

L'ensemble des éléments acquis permet de poser l'hypothèse structurale suivante pour la tabersonine :



## 5° Corrélations chimiques.

Un processus analogue à celui que K. BIEMANN et G. SPIETLER [11] employèrent pour établir la corrélation entre l'aspidospermine et la québrachamine a été suivi :

L'hydrolyse acide de la dihydrotabersonine XIII conduit à l'indolénine XIV,  $\alpha_D = -225^\circ$  (éthanol), de spectre U.V. max.  $\lambda_{m\mu}$  (log  $\epsilon$ ) : 220 (3,86), 265 (3,28), identifiée d'ailleurs par son spectre de masse (fig. 5, p. 43) à l'alkaloïde 280 A, également amorphe, isolé par K. BIEMANN et collaborateurs de l'*Aspidosperma quebracho blanco* [12].

La réduction de cet indolénine par le borohydrure de potassium en milieu alcalin conduit à un mélange constitué par :

— un dérivé indolinique XV,  $F = 113^\circ$ ,  $\alpha_D = +5^\circ$  (éthanol), identifié, lui aussi par son spectre de masse (fig. 8, p. 45),

à l'alcaloïde 282 A isolé de l'*Aspidosperma quebracho blanco* par les mêmes auteurs [12];

— et un dérivé indolique XVI, identifié par son point de fusion (145°), son spectre I.R. et son spectre de masse (fig. 9, p. 45), à la québrachamine.

Le pouvoir rotatoire dextrogyre (+ 110° dans l'acétone) indique qu'il s'agit de l'isomère (+) de la québrachamine, déjà isolé par F. WALLS, O. COLLERA et A. SANDOVAL [115].

Ce dernier auteur a d'ailleurs récemment séparé la tabersonine et la (+) québrachamine d'un même *Stemmadenia* [92].

Peu de temps auparavant, dans le Laboratoire du Professeur M.-M. JANOT, Mlle J. GOSSET avait isolé du *Vinca difformis* un alcaloïde dénommé vincadifformine [34],  $C_{21}H_{26}O_2N_2$ , de pouvoir rotatoire nul, rattaché lui aussi, grâce à la spectrométrie de masse, au noyau aspidospermine. Par un traitement similaire, la vincadifformine a pu être reliée à la dl québrachamine, par son point de fusion, son spectre I.R. et son spectre de masse [23].

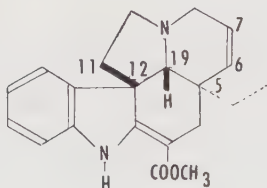
Par la suite, la corrélation directe entre vincadifformine et dihydro-6,7 tabersonine s'avérant impossible par la confrontation des points de fusion et des pouvoirs rotatoires, on a eu recours à l'identification des spectres I.R., de masse et de R.M.N. de ces deux dérivés, ainsi qu'à l'identification de deux couples de composés : tétrahydrotabersonol (X)-vincadifforminol et tétrahydrotabersonine (III)-dihydro-2,3 vincadifformine, par leurs spectres I.R. et de masse.

## 6° Stéréochimie de la tabersonine.

L'obtention de (+) québrachamine fixe la configuration du carbone 5 qui est opposée à celle qu'il a dans l'aspidospermine puisque celle-ci a été reliée à la (—) québrachamine [11], et par conséquent identique à celle de la pyrifolidine [21].

Le spectre de R.M.N. des dérivés VII, IX et X montre que les divers signaux correspondant aux protons méthylène, et en particulier à la chaîne éthyle, ne se trouvent pas dans la région attendue ( $\delta = 0,9$  ppm; cf. le spectre de R.M.N. de l'aspidospermine [20]), mais déplacés vers les champs plus élevés ( $\delta = 0,6$  ppm) : ceci semble indiquer qu'ils sont soumis à l'influence du noyau benzénique et par conséquent se trouvent placés perpendiculairement au plan de ce noyau [43]; ce qui implique une stéréochimie cis pour les liaisons  $C_{12}-C_{11}$  et  $C_{19}-H$ .

L'examen des modèles DREIDING montre qu'il est possible d'envisager une telle structure. La formule stérique suivante est donc adoptée :



Cette hypothèse de structure dans l'espace, essentiellement basée sur une corrélation chimique et les données des spectres de R.M.N., ne pourra vraisemblablement être confirmée que par l'étude du diagramme de rayons X.

## II. — ALCALOÏDES DU VINCA MINOR L.



## HISTORIQUE

---

Le *Vinca minor* L. a des pousses florifères dressées et des pousses stériles généralement couchées; les feuilles possèdent le plus souvent des glandes foliaires insérées à mi-hauteur du pétiole ou au-dessus, leur limbe atteint sa largeur maximum à mi-hauteur, au moins sur les pousses florifères; les sépales ont 2,4 à 4,8 mm de long [46]. L'étude pharmacognosique de la pervenche officinale a été réalisée en particulier par R. PARIS et H. MOYSE [72] et M. GABBAY [27].

Dès 1859, H. LUCAS [58] abordait l'étude chimique du *Vinca minor* L. et isolait une poudre grise, soluble dans les acides, précipitable par le tanin, le chlorure de platine et le chlorure d'or, poudre à laquelle il conférait le nom de vincine.

En 1932, J. VINTILESCO et N. I. IOANID [110], ainsi que F. RUTISHAUSER [90] vérifient la présence de substances à réactions alcaloïdiques. Ce dernier auteur isole encore des tanoïdes et un hétéroside : le vincoside dont il détermine la structure.

Dans le même temps, J. RABATE [86], sépare des fleurs un flavonoside cristallisé qu'il identifie au robinoside.

Enfin, divers constituants ont été caractérisés dans le *Vinca minor* L., et notamment : du saccharose par J. VINTILESCO et N. I. IOANID [111], divers acides organiques par F. RUTISHAUSER [90], et en particulier de l'acide ursolique, détecté dans les feuilles par J. LE MEN et H. POURRAT [54], des acides phénoliques par R. K. IBRAHIM et G. H. N. TOWERS [42], un carbure saturé : le triacontane et de petites quantités de  $\beta$  sitostérol et d'ornol dans l'extract benzénique de feuilles par J. LE MEN et Y. HAMMOUDA [56], du damibonitol par V. PLOUVIER [82], enfin de la choline dans les sommités par R. PARIS et H. MOYSE [71].

Il fallut attendre 1950 pour que E. S. ZABOLOTNAJA [120] décrive le premier alcaloïde cristallisé du *Vinca minor* L., alcaloïde auquel est attribué le nom de minorine. En 1953, E. SCHLITTLER et A. FURLENMEIER [95] isolent la vincamine. La minorine et la vincamine devaient être décrites quelques

années plus tard comme identiques [15], mais l'usage du terme de vincamine a prévalu, c'est donc celui que nous avons conservé.

Simultanément, M.-M. JANOT et J. LE MEN [46] extraient du *Vinca minor* L. la vincamirine, qui s'est révélée par la suite être identique à la vincamine des auteurs suisses [81]. La présence de vincamine a été également signalée dans le *Vinca difformis* [47] et le *Vinca erecta* [118, 119].

En 1954, M. PAILER et L. BELOHLAV [68] isolent l'isovincamine et l'année suivante, S. SCHEINDLIN et N. RUBIN [93] décrivent la périvincine, retrouvée dans le *Vinca major* par R. N. FARNSWORTH et ses collaborateurs [26].

En 1961, J. TROJANEK, K. KAVKOVA, O. STROUF et Z. CEKAN [106] séparent la vincine et définissent l'isovincamine et la périvincine comme des mélanges constitués essentiellement de vincamine et de vincine.

Ces auteurs isolent encore la vincaminine et la vincinine [107] qui correspondraient respectivement à une oxo-vincamine et à une oxo-vincine.

C'est encore la même équipe de chercheurs qui a séparé la vincaminorine [104], la vincaminoréine et la vincamidine [105].

Enfin, J. MOKRY et ses collaborateurs décrivent la vincaréine et la vincanorine [64].

Le tableau de la page 53 résume les principales connaissances que nous possédions sur les alcaloïdes du *Vinca minor* au moment où ce travail fut entrepris.

Parallèlement aux recherches de J. TROJANEK et de ses collaborateurs, nous avons défini les formules de la vincamine et de la vincine. Nous avons pu également établir la structure de quatre alcaloïdes nouveaux que nous avons isolés : la (—) vincadifformine, la minovincine, la minovincinine et la méthoxy-minovincine. Enfin, nous avons confirmé la structure de la minovine proposée par J. MOKRY et ses collaborateurs qui venaient d'isoler cet alcaloïde [65].

Au cours de notre travail, ces auteurs devaient ajouter à cette liste la vincadine qui serait une carbométhoxy-3 (+) quebrachamine [65] et décrire la vincanorine [66] et la vincaminoréine [65] respectivement comme la dl-éburnamonine et une N(a) méthyl carbométhoxy-3 (+) quebrachamine.

\*\*\*

| F                       | $\alpha_D$ | U. V. (éthanol)<br>max. $\lambda_{\text{m}\mu}$ (log $\epsilon$ ) | I. R.<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | Formule brute                                                                                   |
|-------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vincamine . . . . .     | 232°       | 225 (4,14)<br>278 (3,61)                                          | 3 050, 1 740, 1 600           | $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$<br>(1 $\text{OCH}_3$ )                         |
| Vincine . . . . .       | 212°       | 230 (4,52)<br>272 (3,86)<br>296 (3,74)                            | 3 250, 1 734                  | $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$<br>(2 $\text{OCH}_3$ )                         |
| Vincamine . . . . .     | 208°       | 226 (4,4)<br>278 (3,9)                                            | 3 520, 1 747, 1 718           | $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$<br>(1 $\text{OCH}_3$ , 1 $\text{C}=\text{O}$ ) |
| Vincinine . . . . .     | 202°       | 228 (4,5)<br>272 (3,8)<br>298 (3,7)                               | 3 520, 1 748, 1 719           | $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$<br>(2 $\text{OCH}_3$ , 1 $\text{C}=\text{O}$ ) |
| Vincaminorine . . . . . | 130°       | 226 (4,58)<br>282 (3,73)<br>291 (3,55) infl.                      | 1 730                         | $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$                                                |
| Vincaminorine . . . . . | 126°       | 230 (4,64)<br>288 (3,95)<br>296 (3,93)                            | 1 740                         | $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{H}_2$                                                |
| Vincamidine . . . . .   | 78°        | 260 (3,74)                                                        | 3 505, 1 733, 1 625,<br>1 598 | $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$                                                |
| Vincarine . . . . .     | 205°       | 227 (4,35)<br>274 (3,76)<br>286 (3,66) infl.                      | 1 740, 1 700                  | $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$                                                |
| Vincanorine . . . . .   | 201°       | 227 (4,49)<br>287 (3,89)<br>294 (3,87)                            | 1 680                         | $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2$                                                         |

Utilisée surtout en médecine populaire pour des propriétés toniques, vulnéraires, dépuratives, vomitives, antiseçrétaires et antihémorragiques [69, 2], la petite pervenche s'est vue reconnaître en clinique [74, 40, 39, 61, 101] et au laboratoire [28] une action hypotensive qui semble plus marquée lorsqu'on utilise les préparations galéniques que les alcaloïdes totaux de la plante. Ces derniers ont été classés par A. QUEVAUVILLER, J. LE MEN et M.-M. JANOT [84, 85] parmi les ganglioplégiques spasmolytiques. Il ne semble pas que cette activité soit due à la vincamine, à laquelle RAYMOND-HAMET [88] ne reconnaît qu'une très faible action spasmolytique; de même, D. K. ZHELIKOV [121] pense qu'il faut rechercher chez les alcaloïdes autres que la vincamine l'origine de l'activité curarisante qu'il a décelée dans les alcaloïdes totaux. Récemment, quelques auteurs ont fait état pour la vincamine d'une certaine action hypotensive [102, 16, 99]; enfin A. KALDOR et Z. SZABO [49] ont signalé qu'elle possède une action hypoglycémiant et P. GOROG et L. SZPORNY [32] un effet dépresseur sur le taux de sérotonine cérébrale.

---

## ISOLEMENT DES ALCALOÏDES

### A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS

La teneur en alcaloïdes totaux du *Vinca minor* L. est faible : R. PARIS et Mme H. MOYSE [72] indiquent 0,53 et 0,34 % du poids de la drogue sèche pour deux lots de plantes entières récoltées dans la région parisienne, K. SZASZ et ses collaborateurs [100], avec un procédé d'extraction différent, obtiennent de 0,26 à 0,39 % pour différents échantillons de parties aériennes venant du sud de la Hongrie.

J. HAJKOVA, V. HOMOLA et L. NAVRATIL [38] ont étudié les variations de ce pourcentage aux différentes époques de l'année, sur des parties aériennes de *Vinca minor* L. tchécoslovaques : de 0,56 en février, celui-ci passe à 0,83 en mai et 0,94 en août, pour atteindre 1,16 % en novembre.

M. GABBAI [27] avait recherché quelle technique donnait, pour le même lot de poudre de feuilles, le meilleur rendement en alcaloïdes totaux, et s'était arrêtée à une percolation par l'éther de la poudre alcalinisée préalablement à l'ammoniaque; la liqueur éthérée était extraite par une solution aqueuse chlorhydrique à 5 % qui, après alcalinisation, était épuisée par l'éther. Elle obtenait ainsi 0,35 % d'alcaloïdes totaux.

Seuls J. TROJANEK et ses collaborateurs donnent un schéma général de séparation des différents alcaloïdes :

La lixiviation des parties aériennes par le méthanol contenant 2 % d'acide formique conduit, après filtration à divers pH, à une liqueur qui est extraite par le chloroforme; après distillation de ce solvant, on obtient un mélange alcaloïdique brut (0,9 %) qui est repris par le benzène; la fraction soluble, après élimination du solvant et dissolution dans le méthanol, abandonne à — 10° des cristaux d'un mélange (0,14 %) de *vincamine* et d'isovincamine.

Les bases contenues dans les eaux-mères méthanoliques, après divers passages en milieu acide et alcalin, fournissent la *vincaminorine* (0,014 %) [104].

Les eaux-mères de l'alcaloïde sont extraites en phase acide puis alcaline, puis le résidu alcaloïdique soumis à une chromatographie sur colonne de kieselguhr active : une fraction éluée par l'éther de pétrole puis à nouveau chromatographiée sur colonne d'alumine fournit la *vincaminoréine* (0,0003 %), tandis qu'une fraction éluée par le benzène donne directement la *vincamidine* par cristallisation dans l'acétone (0,001 %). Les

auteurs décèlent, par chromatographie sur papier, quatre autres bases qu'ils ne parviennent pas à séparer [105].

L'isovincamine devait donner par cristallisation fractionnée 17 % de vincamine et 60 % de *vincine* [106]; les 23 % restant dans les eaux-mères contiennent encore une paire d'alcaloïdes supplémentaires. Une technique d'isolement par contre courant a été mise au point pour séparer vincamine et vincine de cette paire d'alcaloïdes, puis une technique identique à pH = 5,3 a permis la résolution de ce dernier bloc en *vincaminine* et *vincinine* [107].

## B. — TRAVAUX PERSONNELS

Notre étude a porté sur des feuilles de *Vinca minor* L. provenant d'un lot récolté en juillet 1960 dans les forêts de l'Aisne.

Nous avons repris, pour l'extraction proprement dite des alcaloïdes, la technique mise au point par M. GABBAI : percolation par l'éther en milieu ammoniacal, en prolongeant le temps de macération préalable, ce qui permet de réaliser un meilleur épuisement de la drogue. Après reprise par de l'eau chlorhydrique à 3 %, les alcaloïdes sont extraits par l'éther ammoniacal.

A ce moment, nous avons procédé à un premier fractionnement : par concentration de l'extractum éthéré, des bases cristallisent (A) et sont séparées par filtration ; mises en solution benzénique, elles sont soumises à une chromatographie sur colonne d'alumine, qui permet d'isoler, par élution au benzène, la *vincamine* et la *vincine*. Les eaux-mères sont distillées à sec et fournissent un laque rouge (B). Le rendement en alcaloïdes totaux représente 0,47 % du poids de poudre de feuilles.

Les bases (B) sont épuisées à reflux par du cyclohexane ; la solution, filtrée pour éliminer la partie insoluble dans ce solvant, puis concentrée, est chromatographiée sur colonne d'alumine. L'élution des différents alcaloïdes, suivie au moyen de la chromatographie sur plaque de kieselgel G, ne conduit à aucun moment à l'obtention d'une fraction pure. Chaque fraction a donc été soumise à une chromatographie préparative sur plaque de kieselgel G, dans des conditions qui sont précisées à la partie expérimentale. Cinq autres alcaloïdes ont pu être ainsi séparés : la *minovine*, la *minovincine*, la *méthoxy-minovincine*, la (—) *vincadifformine* et la *minovincinine*.

## STRUCTURE DES ALCALOÏDES

---

### 1° ALCALOÏDES DU GROUPE DE L'ÉBURNAMINE.

#### 1. — VINCAMINE

Nous avons constaté que la vincamine possède un double point de fusion : par chauffage lent, les prismes se transforment à 190° en micro-cristaux qui fondent à 232°, tandis que leur point de fusion instantané sur le bloc de Maquenne se situe à 274°. C'est ce phénomène d'allotropie qui peut rendre compte du fait que plusieurs groupes de chercheurs aient attribué à la même entité chimique plusieurs noms différents.

Des recherches poursuivies, simultanément aux nôtres, par une équipe tchécoslovaque, permirent à J. TROJANEK, O. STROUF, J. HOLUBEK et Z. ČEKAN [108] de proposer, les premiers, une structure pour la vincamine.

Par l'emploi de procédés différents, nous sommes arrivée aux mêmes conclusions, en ce qui concerne la formule plane de la vincamine ; mais nous considérons, malgré les travaux tchèques, que la stéréochimie de cet alcaloïde n'est pas encore entièrement prouvée.

#### A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS

1° Travaux de E. SCHLITTLER et A. FURLENMEIER [95] :

Ces auteurs définissent la formule brute  $C_{21}H_{26}O_3N_2$  et les constantes de la vincamine :  $F = 232-233^\circ$ ,  $\alpha_D = +41^\circ \pm 4$  (pyridine), et publient ses spectres U.V. et I.R. ; ils dosent un méthoxyle, pensent qu'il n'y a pas de C-méthyle et signalent déjà la présence d'un hydrogène actif non acétylable.

2° Travaux de J. TROJANEK, O. STROUF, J. HOLUBEK et Z. ČEKAN :

J. TROJANEK et ses collaborateurs vérifient la formule brute, caractérisant un C-éthyl par oxydation chromique

(contrairement aux auteurs précédents) et concluent à la nature indolique de l'alcaloïde par l'examen de son spectre U.V. L'azote non indolique est un azote tertiaire, donnant un iodo-méthylate.

L'étude du spectre I.R. montre, dans la zone des hydrogènes actifs, une bande à  $3\,520\text{ cm}^{-1}$ , révélatrice d'une fonction alcool, et une bande carbonyle ( $1\,756\text{ cm}^{-1}$ ) vraisemblablement due à une fonction ester, laquelle est prouvée par deux faits :

— la saponification par la potasse méthanolique, qui donne l'acide vincaminique II (tableau 3, p. 59) dont la méthylation par le diazométhane régénère la vincamine;

— l'obtention de produits amphotères par l'hydrolyse acide.

Cette dernière conduit également à une base III dont les constantes sont voisines de celles de l'antipode optique de l'éburnamonine, et les spectres identiques.

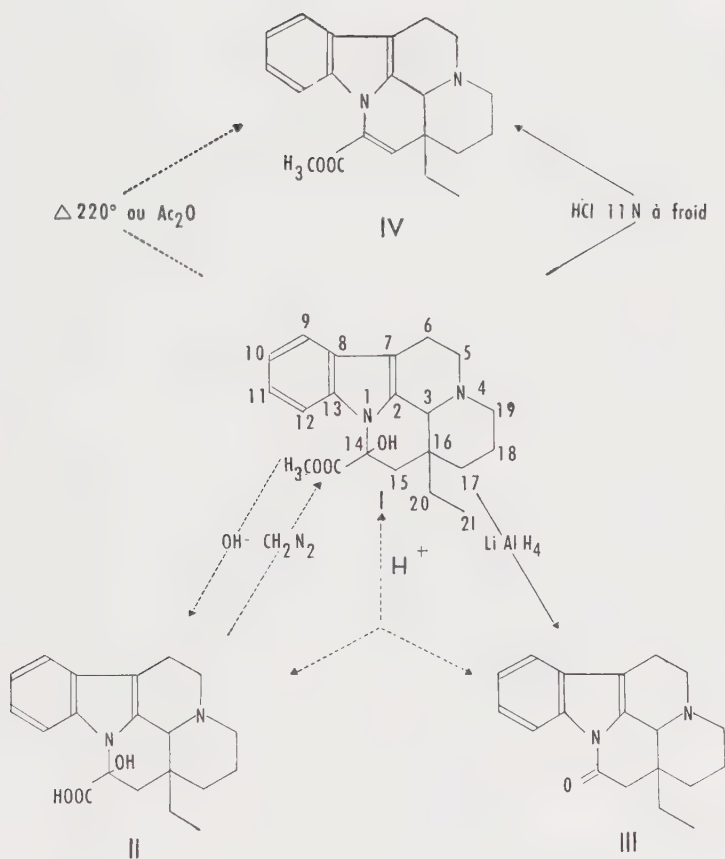
Le groupement alcool s'élimine facilement, conduisant à un produit de déshydratation : l'apovincamine IV, par chauffage à  $220^{\circ}$  ou sous l'action plus douce de l'anhydride acétique.

Ces faits concourent à l'établissement de la formule I (tableau 3, p. 59) pour la vincamine. Les auteurs concluent à la nature du groupement  $\alpha$  hydroxy acide par interprétation du mécanisme de décarboxylation (\*).

Les auteurs précisent ensuite quelques points de stéréochimie : la facilité d'élimination de la fonction alcool requiert que ce soit une trans élimination qui se produise, et que, par voie de conséquence, l'OH soit *axial* et *cis* par rapport au groupement éthyl; ce qui fixe la stéréochimie du carbone 14. Celle des carbones 3 et 16 est fixée par la nature antipodique de l'éburnamonine naturelle [5, 6, 7] et de l'éburnamonine dérivée de la vincamine.

---

(\*) Il est bien connu que les esters et acides  $\alpha$  hydroxylés peuvent donner naissance à un fragment carbonylé par perte du groupement carboxylique : cette réaction peut se produire soit thermiquement, soit en milieu acide [112, 113], soit sous l'effet des oxydants [114]. C'est ainsi que J. MOKRY [66], postérieurement à nos travaux, signala qu'il obtenait la (—) éburnamonine par oxydation de l'acide vincaminique II avec l'oxyde d'argent ammoniacal.



..... Réactions de TROJANEK et coll.  
 ——— Réactions personnelles

Tableau 3

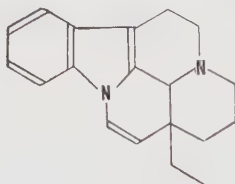
## B. — TRAVAUX PERSONNELS

### 1° Structure plane de la vincamine.

Le spectre U.V. de la vincamine (fig. 10, p 61) : max.  $\lambda_{m\mu}$  (log  $\epsilon$ ) : 225 (4,14), 278 (3,61) subit peu de variations dans la potasse éthanolique N : max.  $\lambda_{m\mu}$  (log  $\epsilon$ ) : 230 (4,12), 278 (3,78). Au contraire, il est très modifié en solution aqueuse chlorhydrique 11 N : max.  $\lambda_{m\mu}$  (log  $\epsilon$ ) : 233 (3,95), 274 (3,93), 317 (3,84), 360 (3,85). La transformation qui s'est produite (et qui peut être interprétée par la quaternarisation de l'azote N (a)) n'est pas réversible; en effet, après alcalinisation des liqueurs acides par la lessive de soude, on extrait non pas la vincamine, mais une base  $C_{21}H_{24}O_2N_2$  dont le point de fusion ( $161^\circ$ ), le spectre U.V. : max.  $\lambda_{m\mu}$  (log  $\epsilon$ ) : 230 (4,44), 275 (4,02), 315 (3,78) (fig. 11, p. 61) et le spectre I.R. (bandes à 1 720, 1 640 et 1 600  $\text{cm}^{-1}$ ) permettent d'affirmer qu'il s'agit de l'apovincamine IV, déjà obtenue par TROJANEK par deux autres voies. Son pouvoir rotatoire est fortement dextrogyre dans la pyridine : +  $202^\circ$ .

Le spectre U.V. de l'apovincamine, sensiblement identique dans l'éthanol neutre et dans la potasse éthanolique N : max.  $\lambda_{m\mu}$  (log  $\epsilon$ ) : 230 (4,30), 270 (4,04), 313 (3,81) est également peu modifié en solution aqueuse chlorhydrique 11 N : max.  $\lambda_{m\mu}$  (log  $\epsilon$ ) : 225 (3,72), 272 (3,84), 315 (3,55). La modification qui s'est produite intéresse donc le voisinage de l'azote N (a) qui ne peut plus se protoniser.

Il était intéressant de comparer l'apovincamine IV et l'éburnaménine (\*) dont la structure (V) est bien établie [7].



V

Cette comparaison (fig. 12 et 13, p. 62) a été effectuée au

(\*) Nous remercions W. I. TAYLOR pour les échantillons d'alcaloïdes de l'*Hunteria eburnea* qu'il nous a gracieusement adressés.

Fig. 10

- milieu neutre
- - - milieu alcalin
- ++++ milieu HCl 11N

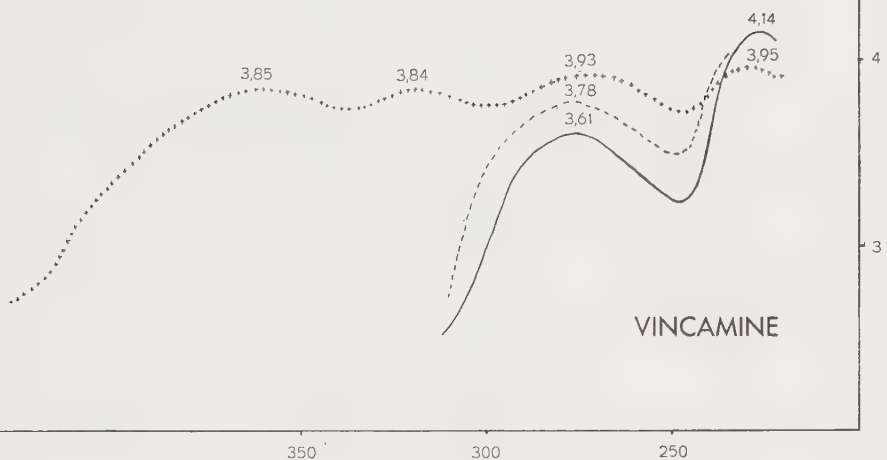


Fig. 11

- milieu neutre
- ++++ milieu HCl 11N

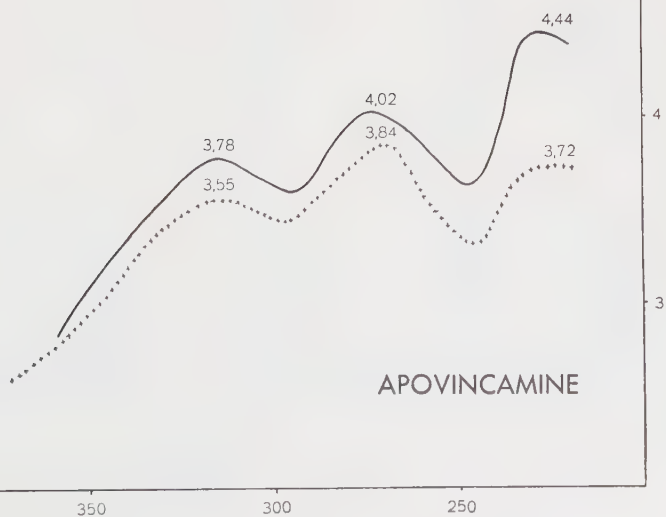


Fig. 12

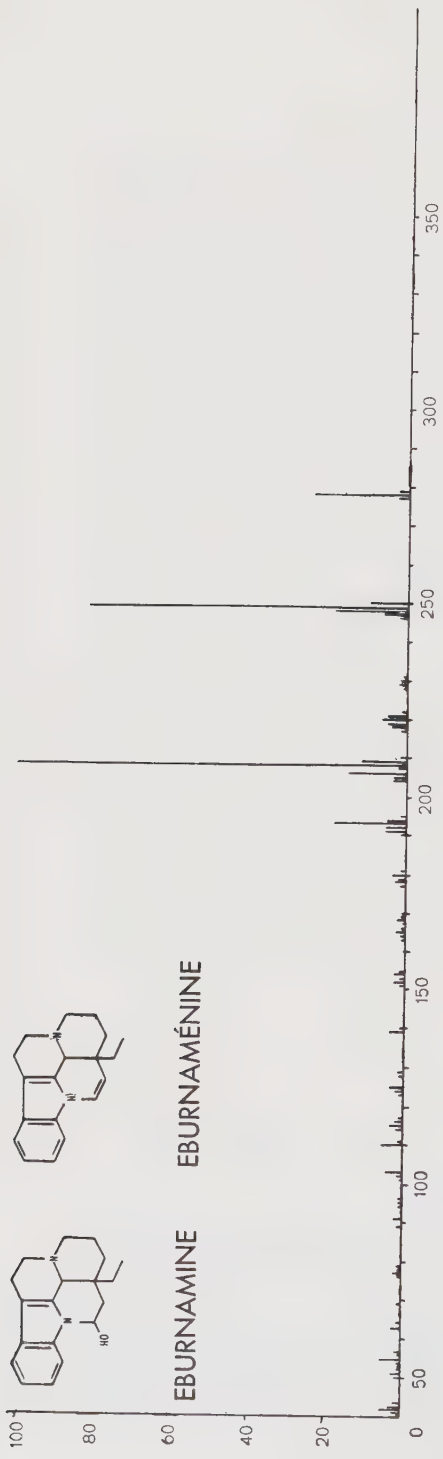
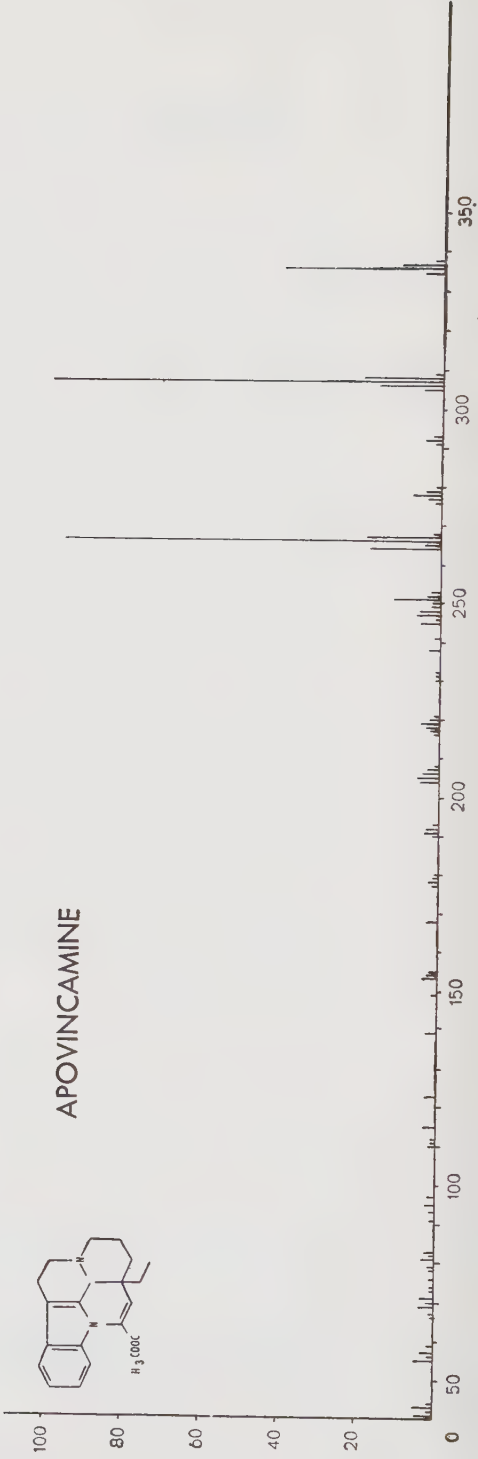
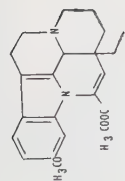


Fig. 13





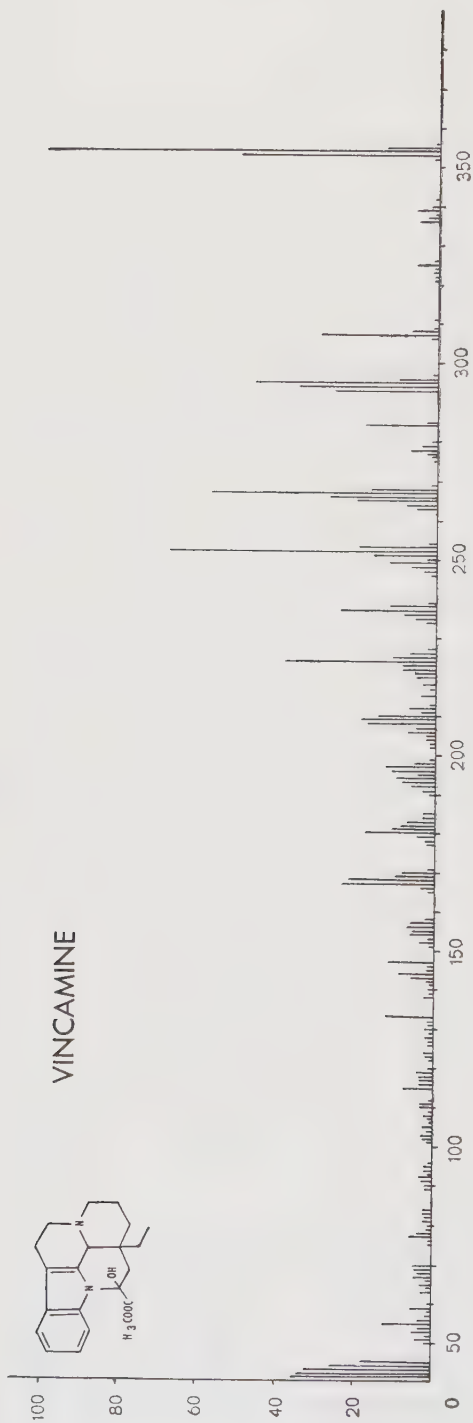


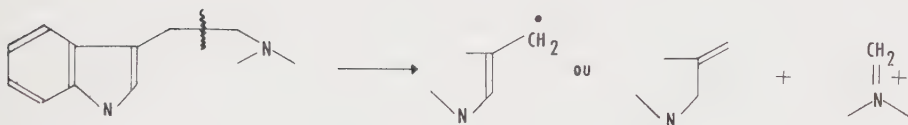
Fig. 17



moyen de la spectrométrie de masse. K. BIEMANN a montré, en effet, que deux alcaloïdes ayant le même squelette se décomposaient de façon identique [10].

Deux traits principaux caractérisent le comportement de la molécule d'éburnaménine lorsqu'elle est soumise au bombardement électronique (tableau 4, p. 66-67) :

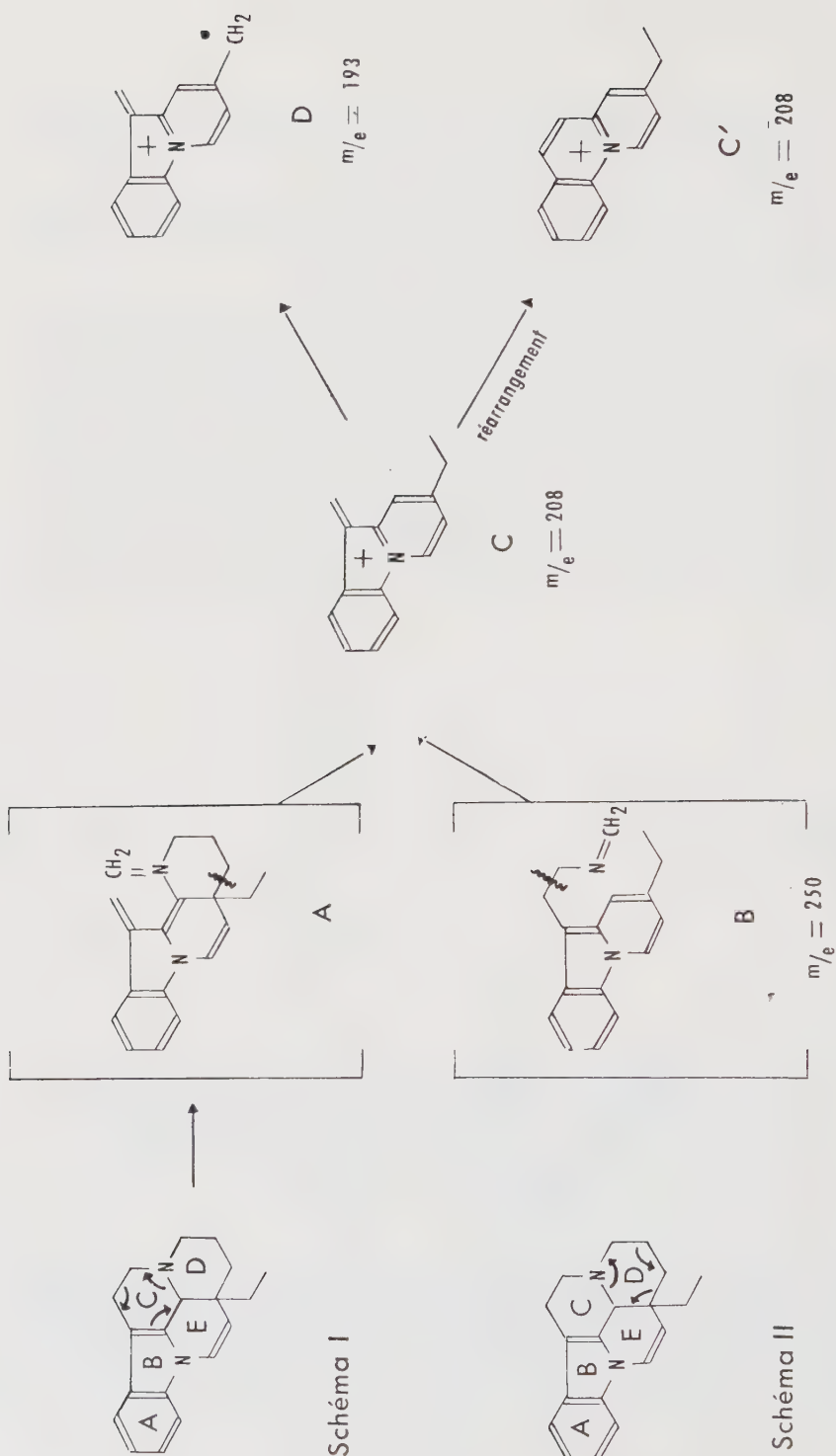
1° Dans le cycle C (schéma I) comme dans le cycle D (schéma II), un mécanisme de transfert électronique concerté à six membres peut se produire; il est remarquable de constater que si la première voie consiste en une simple ouverture du cycle C menant au fragment A, puis à l'ion C ( $m/e = 208$ ) par rupture au niveau du carbone quaternaire  $C_{16}$ , la seconde voie conduit au même ion C, mais avec passage par un fragment intermédiaire B ( $m/e = 250$ ) (différant par la perte d'un chaînon dicarboné éthylénique de  $m/e = 28$ ) qui se rompt à son tour en  $\alpha\beta$  de l'azote N (b) selon un mode fréquemment rencontré [80].



Une structure C' azaphénanthrénium est possible pour cet ion. Il a été montré, en effet, en série aromatique, que l'agrandissement de cycles conduisait à des composés plus stables [91] : par exemple, le toluène conduit à l'ion tropylium.

L'ion C, par dégradation de la chaîne éthyle, fournit l'ion D ( $m/e = 193$ ).

2° Par élimination de la chaîne éthyle due à l'activation allylique de  $C_{14}\text{-}C_{15}$  (schéma III), la molécule d'éburnaménine fournit l'ion E ( $m/e = 249$ ). A cette élimination vient, par surcroît, se superposer le premier mécanisme, ce qui conduit



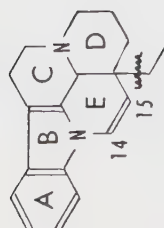
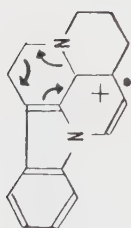
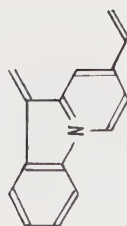
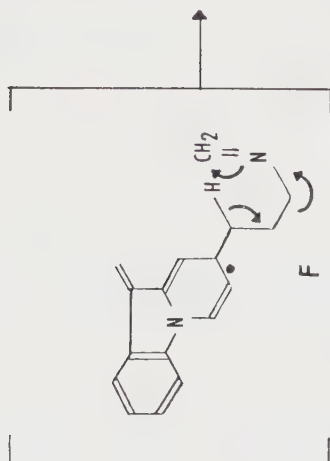


Schéma III



$m/e = 249$



G

$m/e = 206$

Tableau 4

à l'ion F métastable (\*) qui, par un réarrangement cyclique à six centres, désormais classique (59) fournit l'ion C ( $m/e = 206$ ).

Ces différents ions sont visibles sur le spectre de masse (fig. 12, p. 62).

Si l'on compare à ce spectre celui de l'apovincamine, on se rend compte que ces mêmes pics se retrouvent intégralement, inchangés en intensité, mais qu'ils sont décalés, dans ce dernier cas, de + 58 unités de masse.

|                | pics à $m/e =$ |     |     |     |     |     |
|----------------|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Eburnaménine : | 193            | 206 | 208 | 249 | 250 | 278 |
| Apovincamine : | 251            | 264 | 266 | 307 | 308 | 336 |

Cette différence correspond à la présence d'un groupement carbométhoxyle sur l'apovincamine. Étant donnés la structure et le mécanisme de formation des pics, il est évident que le groupement carbométhoxyl ne peut, à l'origine, se trouver que sur  $C_{14}$  ou  $C_{15}$ .

L'éburnaménine est le produit de facile déshydratation de deux autres alcaloïdes de l'*Hunteria eburnea* : l'éburnamine (VIa) et l'isoéburnamine (VIb) qui sont des carbinoamines.

---

(\*) Les ions métastables sont des ions à vie brève, mais cependant assez stables pour être entraînés hors de la chambre d'ionisation, si bien que la plus grande partie d'entre eux se dissocie pendant le trajet vers le collecteur d'ions.

Soit la transition  $m_1 m_2 \rightarrow + (m_1 - m_2)$  :

métastable                      neutre

1° certains ions subissent cette transition dans la chambre d'ionisation :  $m_2$  est enregistré;

2° certains ions  $m_1$  peuvent atteindre le collecteur sans décomposition;

3° les autres subissent cette transition après avoir été accélérés, mais avant d'être déviés; l'ion de masse  $m_2$  produit possède la vitesse de l'ion  $m_1$  et, par conséquent, n'est dévié par le champ magnétique ni à la masse  $m_2$ , ni à la masse  $m_1$ , mais à la masse apparente  $m_3 = \frac{m_2^2}{m_1}$ ; la masse apparente sera donc

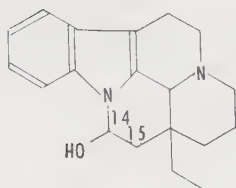
toujours inférieure à celle de l'un ou l'autre ion. Le pic  $m_3$ , dit pic métastable, est un pic petit, diffus, d'intensité faible, proportionnelle à la pression de l'échantillon (alors que l'intensité des autres pics en est indépendante).

Dans le spectre de masse de la vincamine, un pic métastable à  $m/e = 171$  nous a permis, de cette façon, de déterminer la masse de l'ion métastable ayant donné naissance au fragment  $m/e = 206$ .

$$\log 171 = 2 \log 206 - \log m_1$$

d'où  $m_1 = 249$ .

Ce pic métastable  $m/e = 171$  témoigne donc que la décomposition du pic  $m/e = 249$  en un fragment  $m/e = 206$  et un fragment neutre  $m/e = 43$  est bien effective.



VI

a: OH équatorial  
b: OH axial

Les spectres de masse de ces deux produits sont en tous points identiques à celui de l'éburnaménine, le pic de masse n'apparaissant pas et le fragment de masse la plus élevée étant celui de M-18, par suite d'une déshydratation immédiate.

L'alcaloïde le plus stable de cette série des *Hunteria* est l'éburnamonine III, existant à l'état naturel, et obtenu par oxydation chromique des carbinolamines précitées [7]. Son spectre de masse est du même type que les précédents (fig. 15, p. 63); les pics C et D, respectivement à 208 et 193 dans l'éburnaménine, passent à 224 et 209, le supplément de 16 unités de masse étant dû à la présence de l'atome d'oxygène. La différence principale réside en la diminution d'intensité du pic M-Éthyl (M-29), par rapport à l'éburnaménine, l'activation allylique ne jouant plus.

L'étude de ces spectres permet d'élucider celui de la vincamine (fig. 16, p. 64), rendu infiniment plus complexe par la présence du groupement ester non conjugué dont la dégradation progressive entraîne l'apparition des pics  $m/e = M-CH_3$ ,  $M-COOCH_3$ ,  $M-HCOOCH_3$ . Le pic  $m/e = 284$  participe de la même genèse que le pic  $m/e = 208$  de l'éburnaménine, et  $m/e = 224$  de l'éburnamonine : il diffère du premier par la présence de  $COOCH_3$  ( $m = 59$ ) + OH ( $m = 17$ ) et du second par  $COOCH_3$  ( $m = 59$ ) + H ( $m = 1$ ). L'origine du pic de  $m/e = 267$  est visiblement l'élimination d'un fragment éthylnique de masse 28 à partir du fragment  $m/e = 295$ , selon le tableau 5 p. 70. La perte supplémentaire d'un  $CH_3$  fournit le pic  $m/e = 252$ . La rupture en  $\beta$  de l'azote conduit au pic  $m/e = 224$ , analogue à celui qui est rencontré dans l'éburnamonine.

Ceci permet donc d'attribuer à la vincamine, de façon décisive, le squelette des alcaloïdes de l'*Hunteria eburnea*. Mais si la spectrométrie de masse permet ainsi d'emblée l'identification du squelette, elle ne résout pas le problème des positions respectives du carbométhoxyle et de l'hydroxyle.

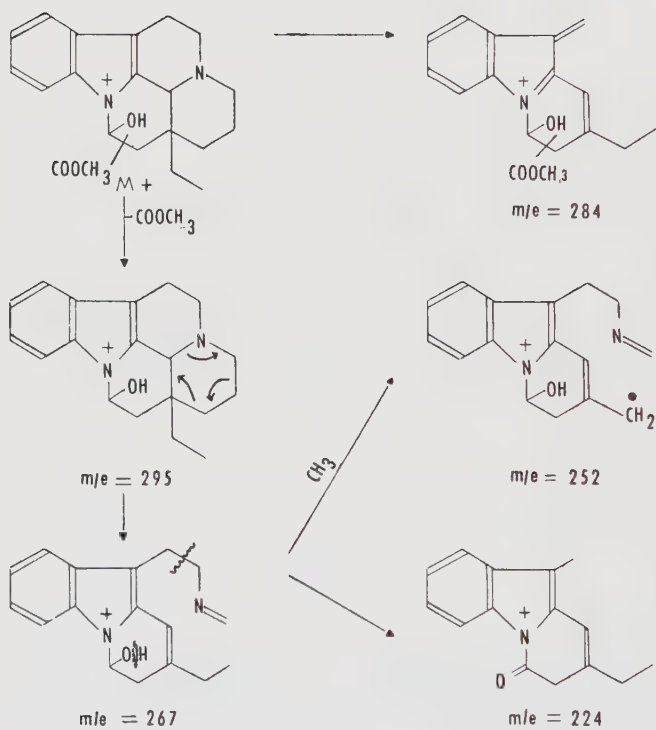
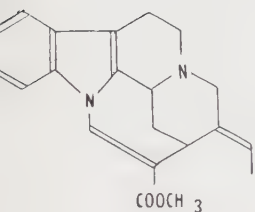


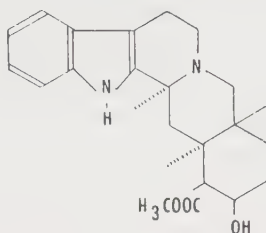
Tableau 5

Les valeurs du spectre U.V. de l'apovincamine de TROJANEK: max.  $\lambda_{m\mu}$  (log  $\epsilon$ ) : 228 (4,45), 273 (4,04), 313 (3,82) sont assez voisines de celles de l'apogeissoschizine (VII) : max.  $\lambda_{m\mu}$  (log  $\epsilon$ ) 224 (4,40), 271 (4,26), 320 (4,24) [83].

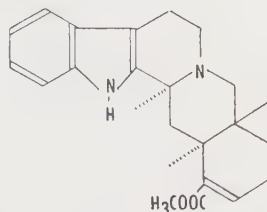
Et l'obtention d'un dérivé apo par déshydratation se produit également dans le cas d'alcools secondaires  $\beta$  ester dans lesquels l'hydroxyle et l'hydrogène en  $\alpha$  sont antiparallèles : ainsi, la corynanthine (VIII) fournit l'apoyohimbine (IX) [53].



VII



VIII



IX

Les preuves décisives, qui vont confirmer les propositions de l'équipe tchèque, résident dans l'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire et dans l'expérience suivante.

La réduction de la vincamine par l'hydruire d'aluminium et lithium, dans le tétrahydrofurane bouillant, conduit à la (—) éburnamone III (tableau 3, p. 59).

Il faut donc penser qu'ici l'action de l'hydruire d'aluminium et lithium n'est pas une action réductrice, mais que, de même que lors de la réduction des dérivés carbonylés par l'isopropylate d'aluminium (réaction de MEERWEIN) [1], il se produit un transfert électronique concerté dont l'atome d'aluminium lié à l'oxygène de l'alcool serait l'un des centres :



Le mécanisme qui conduit à la formation d'éburnamone montre bien que la vincamine est un ester  $\alpha$  alcool, l'encombrement de la fonction ester étant également en faveur d'une action aberrante de  $\text{LiAlH}_4$  [2].



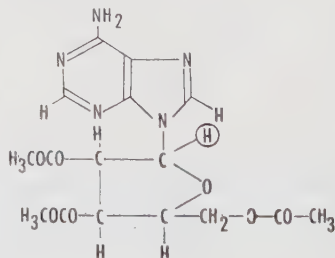
Si l'on compare maintenant le spectre de résonance magnétique nucléaire de la vincamine avec ceux de l'éburnamine et de l'isoéburnamine, on observe que, dans ces deux derniers produits, le proton situé en  $\alpha$  du groupement alcool apparaît bien isolé à  $\delta = 5,48$  ppm (dans le cas de l'éburnamine) et à  $\delta = 6,08$  ppm (dans le cas de l'isoéburnamine)\*. Dans chaque cas, cet hydrogène se distingue donc nettement, dans une région où ne se trouve aucun autre signal. Or, aucun signal correspondant à ce proton ne se retrouve dans le spectre de la vincamine. On peut donc en conclure l'absence d'hydrogène lié au carbone porteur de l'hydroxyle, c'est-à-dire l'attachement du carbométhoxyle en C<sub>14</sub>.

## 2° Stéréochimie de la vincamine.

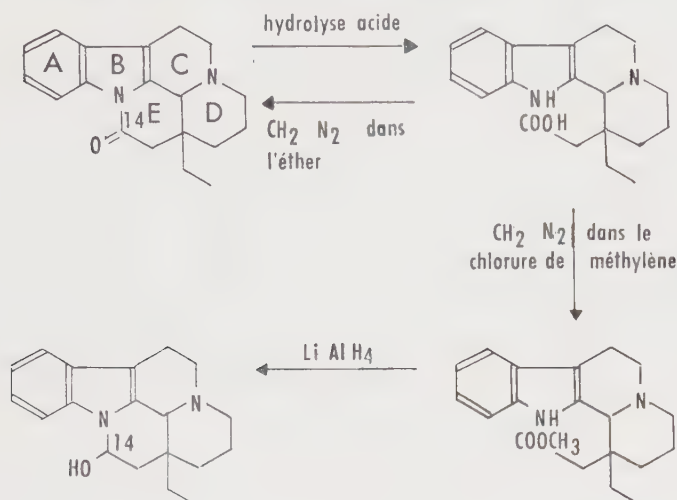
La molécule de vincamine I présente trois centres d'asymétrie : C<sub>3</sub>, C<sub>14</sub> et C<sub>16</sub>.

La configuration relative des centres C<sub>3</sub> et C<sub>16</sub> se déduit du passage de la vincamine à l'antipode optique de l'éburnamonine. M. F. BARTLETT et W. I. TAYLOR [7] ont défini cette configuration pour l'éburnamonine : par hydrolyse acide, cette dernière conduit à l'acide éburnamonique qui se recyclise très facilement en redonnant le produit de départ lorsqu'ils tentent sa méthylation par le diazométhane dans l'éther; en répétant la même réaction, dans le chlorure de méthylène cette fois, ils parviennent à former le dérivé méthylé de l'acide, mais ce produit, par réduction par l'hydruure d'aluminium et lithium donne non pas l'alcool primaire correspondant, mais l'éburnaménine. Ceci montre que le système cyclique est dépourvu de tension; or, pour que cette condition soit remplie, d'après s

(\*) Ces cas sont analogues à celui du triacétate d'adénosine (109) : l'hydrogène qui se trouve situé en  $\alpha$  à la fois de l'azote et de l'oxygène résonne à 6,20 ppm.



l'examen des modèles, une seule stéréochimie est possible pour les cycles D et E, qui doivent être trans.



La configuration du carbone 14 peut s'envisager en plaçant l'hydroxyle en position axiale ou équatoriale, le groupement carbométhoxyle se trouvant en position inverse.

Selon J. TROJANEK et ses collaborateurs [108], la position axiale est certaine pour l'hydroxyle car, d'une part la déshydratation du produit se réalise facilement, ce qui laisse supposer une réaction de trans élimination bimoléculaire, et d'autre part la position équatoriale est plus probable pour le volumineux carbométhoxyle pour des raisons thermodynamiques.

Cependant, plusieurs arguments, sans prouver le contraire, permettent de considérer le problème comme non résolu :

1° Si la déshydratation paraît facile aux auteurs tchèques, au contraire le spectre de masse de la vincamine indique une très faible déshydratation, alors qu'il marque une décarboxylation intense;

2° En milieu acide, milieu où l'on obtient les dérivés apo, M. F. BARTLETT et W. I. TAYLOR [7] ont montré qu'on obtenait un tel dérivé : l'éburnaménine, avec la même facilité, que l'on parte de l'éburnamine ou de l'isoéburnamine, c'est-à-dire d'un hydroxyle en position équatoriale ou en position axiale;

3° Des composés possédant un carbométhoxyle axial existent à l'état naturel : c'est le cas, par exemple, de la vindolinine [80].

De sorte qu'il ne nous paraît pas possible, pour l'instant, de conclure en toute certitude.

---

## 2. — VINCINE

### A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS

La vincine (\*) a été récemment décrite par J. TROJANEK, K. KAVKOVA, O. STROUF et Z. CEKAN [106] qui définissent sa formule brute  $C_{22}H_{28}O_4N_2$  et ses constantes physiques ( $F = 212-214^\circ$ ,  $\alpha_D = + 36^\circ \pm 2$  (pyridine), ainsi que ses caractéristiques spectrales dans l'U.V. et l'I.R.; ces mêmes auteurs [107] proposent un chromophore du type méthoxy-11  $\beta$  carboline, en se fondant sur la réaction colorée de HAYCOCK et HADER [41] : apparition d'une coloration jaune vert en présence d'acide sulfurique nitreux.

### B. — TRAVAUX PERSONNELS

La vincine cristallise en longues aiguilles dans l'acétone ou le méthanol. Elle contient un groupement C-méthyle dosé par la méthode de KUHN-ROTH et deux groupements méthoxyle dosés par la méthode de ZEISEL, pas de groupement méthylimino dosé par la méthode de HERTZIG-MAYER.

Comme dans le cas de la vincamine, le point de fusion sur le microscope de Köfler ( $F = 209-210^\circ$ ) est très différent du point de fusion pris sur le bloc de Maquenne :  $F = 232^\circ$ .

Comme dans le cas de la vincamine encore, le pouvoir rotatoire est dextrogyre ou lévogyre selon le solvant utilisé :

|                 | $\alpha_D$ (pyridine) | $\alpha_D$ (chloroforme) |
|-----------------|-----------------------|--------------------------|
| Vincamine ..... | + $42^\circ$          | — $5^\circ$              |
| Vincine .....   | + $39^\circ$          | — $10^\circ$             |

Son spectre I.R. présente une bande à  $1\,735\text{ cm}^{-1}$  qui est attribuable à un groupement ester méthylique, comme le confirme un pic à  $3,84\text{ ppm}$  sur le spectre de R.M.N.

---

(\*) Cet alcaloïde, dénommé d'abord méthoxy-vincamine (81) a été identifié à la vincine, isolée par J. TROJANEK et ses collaborateurs (106). Mais, pour la clarté de l'exposé, nous employons exclusivement le terme de vincine.

Fig. 18

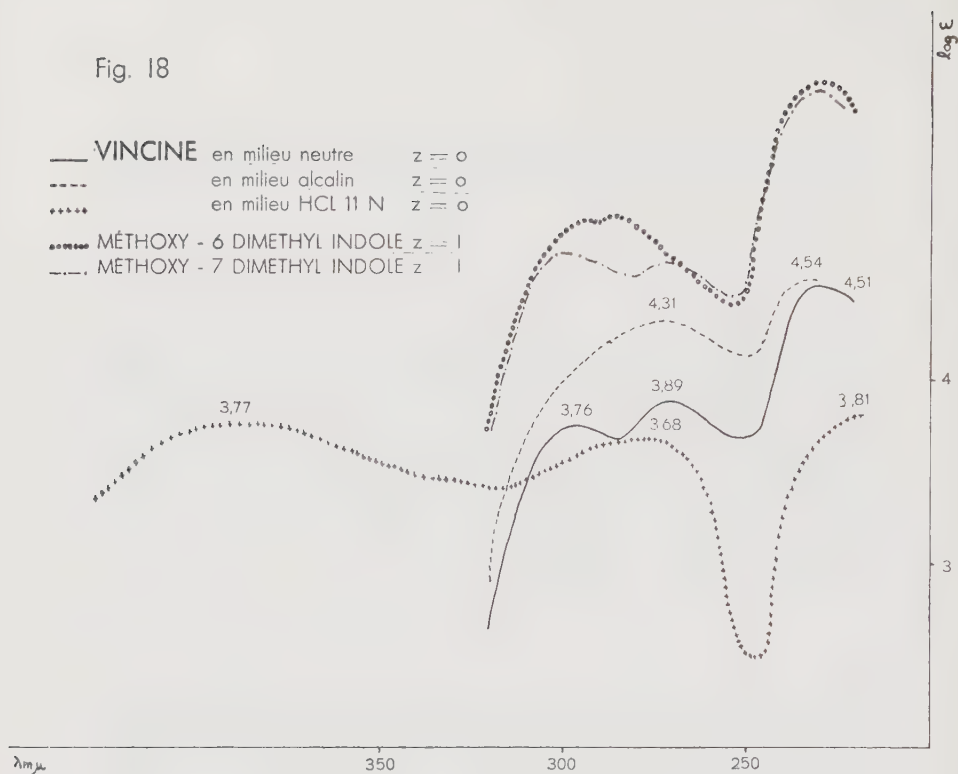
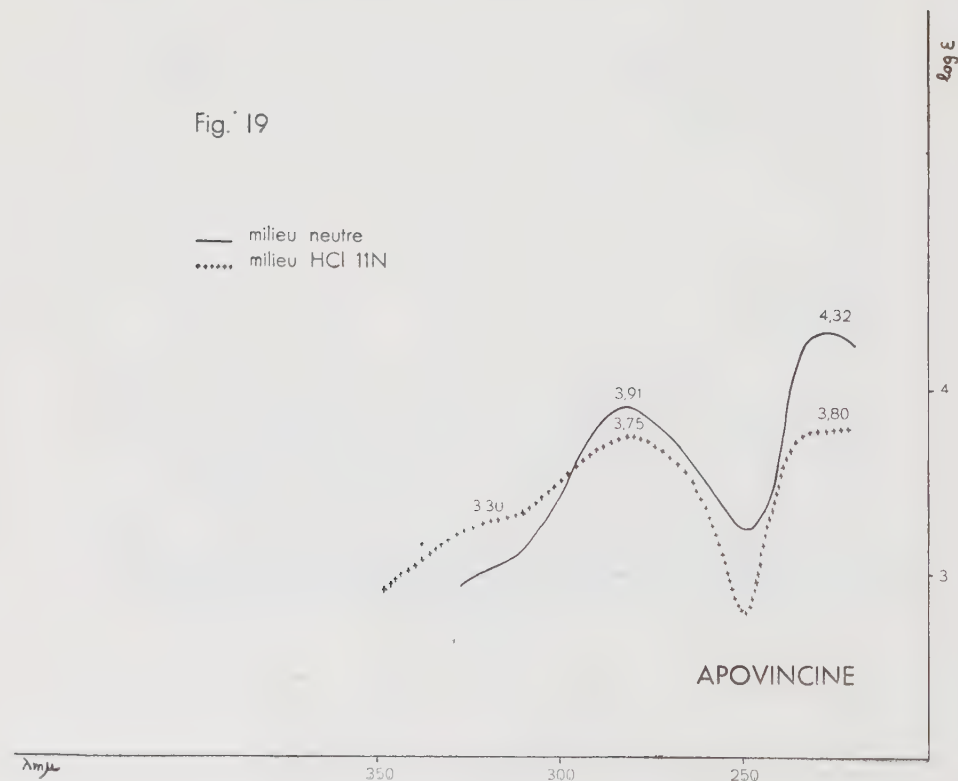


Fig. 19

— milieu neutre  
..... milieu HCl 11N



Si son spectre U.V. (fig. 18, p. 76) dans l'éthanol neutre (max.  $\lambda m\mu$ ) ( $\log \epsilon$ ) : 230 (4,51), 273 (3,89), 295 (3,76) diffère sensiblement du spectre U.V. de la vincamine (fig. 10, p. 61), il présente, par contre, dans l'acide chlorhydrique 11 N (max.  $\lambda m\mu$ ) ( $\log \epsilon$ ) : 220 (3,81), 280 (3,68), 390 (3,77) un déplacement bathochrome semblable à celui qui avait été observé dans le cas de la vincamine placée dans les mêmes conditions; cette similitude est confirmée par l'obtention, dans les conditions de préparation de l'apovincamine, d'un dérivé ( $\alpha_n = +73^\circ$  (pyridine)), dont le spectre I.R. montre un déplacement bathochrome de la bande carbonyle de l'ester ( $15 \text{ cm}^{-1}$ ), ce qui est en accord avec une conjugaison, et dont le spectre U.V. (fig. 19, p. 76), montre en milieu acide un comportement analogue à celui de l'apovincamine (fig. 11, p. 61). Ce dérivé paraît donc être une apovincine.

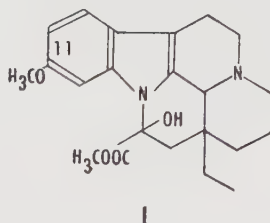
Le spectre de masse (fig. 17, p. 64) de la vincine confirme le poids moléculaire (384) et montre la remarquable similitude de structure avec la vincamine : les mêmes pics apparaissent, déplacés de 30 unités de masse à cause de la présence du groupement méthoxyl surnuméraire. Le même décalage se retrouve si l'on compare les spectres de masse de l'apovincamine (fig. 13, p. 62) et de l'apovincine (fig. 14, p. 63).

|                | pics à m/e = |     |     |     |     |     |     |     |
|----------------|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Vincamine :    | 224          | 252 | 267 | 284 | 294 | 295 | 339 | 354 |
| Vincine :      | 254          | 282 | 297 | 314 | 324 | 325 | 369 | 384 |
| Apovincamine : | 251          | 264 | 266 | 307 | 308 | 336 |     |     |
| Apovincine :   | 281          | 294 | 296 | 337 | 338 | 366 |     |     |

L'examen du spectre de résonance magnétique nucléaire de l'alcaloïde montre, à côté du pic dû au groupement carbométhoxyl à  $\delta = 3,84$  ppm, l'existence d'un deuxième pic, très aigu, à  $\delta = 3,82$  ppm. Ce pic est dû au groupement méthoxyl et sa position, jointe à la présence de trois protons aromatiques seulement, permet de le localiser sur le noyau aromatique. Dans le spectre de son dérivé apo, le pic du méthoxyle aromatique reste inchangé en position, tandis que le pic correspondant au groupement carbométhoxyl se déplace, comme on peut s'y attendre, vers les champs inférieurs, puisque ce groupement devient conjugué.

La place du groupement méthoxyl aromatique va nous être fournie par la comparaison du spectre U.V. en milieu neutre de la vincine et des spectres U.V., réalisés dans les mêmes

conditions, de deux échantillons de référence \* : le méthoxy-7 diméthyl-2,3 indole (max.  $\lambda_{m\mu}$ ) (log.  $\epsilon$ ) : 228 (4,46), 274 (3,62), 299 (3,67) et le méthoxy-6 diméthyl-2,3 indole (max.  $\lambda_{m\mu}$ ) (log  $\epsilon$ ) : 229 (4,56), 285 (3,88), 295 (3,85). Bien que la concordance ne soit pas parfaite par suite de l'influence de la substitution de l'azote N (a) dans le cas de la vincine, la comparaison de ces spectres (fig. 18, p. 00) indique clairement la localisation du groupement méthoxyl en 11 dans la vincine I.




---

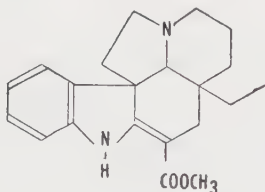
(\*) Nous remercions le Dr N. NEUSS, de Éli LILLY et Cie, pour l'envoi de ces échantillons de référence.

## 2° ALCALOÏDES A CHROMOPHORE CARBOMÉTHOXY $\alpha$ MÉTHYLÈNE INDOLINE.

### 1 — (—) VINCADIFFORMINE.

La (—) vincadifformine est une base non cristallisée, dont le pouvoir rotatoire ( $-540^\circ$  dans l'éthanol), le spectre U.V. (max.  $\lambda_{m\mu}$ ) ( $\log \epsilon$ ) : 228 (4,00), 300 (4,03), 330 (4,18) et le spectre I.R. (bandes à  $3\,390\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,660\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,600\text{ cm}^{-1}$ ) sont, ainsi que nous l'avons vu à propos de la tabersonine, considérés comme caractéristiques du groupement chromophore carbométhoxy  $\alpha$  méthylène indoline. Le spectre de masse permet de lui attribuer la formule globale  $C_{21}H_{26}O_2N_2$ .

Tous ces spectres sont superposables à ceux de la vincadifformine isolée du *Vinca difformis* [34] et le pouvoir rotatoire se révèle identique à celui de son isomère lévogyre qui provient de l'hydrogénation catalytique de la tabersonine :



Son isomère dextrogyre vient d'être récemment isolé par J. GOSSET [35] des tiges du *Vinca difformis*.

## 2. — MINOVINCINE ET MINOVINCININE.

La minovincine n'a pas été obtenue cristallisée à l'état de base, mais son isolement en quantité relativement importante (0,414 g par kilo de feuilles sèches) a permis la préparation d'un monochlorhydrate  $C_{21}H_{24}O_3N_2 \cdot HCl$ ,  $F = 192^\circ$ .

La minovincinine également n'a pu être cristallisée, et la formule brute  $C_{21}H_{26}O_3N_2$  a été déterminée sur la base pure amorphe.

Ces deux alcaloïdes possèdent le groupement chromophore de la vincadifformine, comme en témoigne le tableau suivant :

|                | $\alpha_D$<br>éthanol | U. V. max. $\lambda m\mu$ (log $\epsilon$ ) | I. R.<br>( $cm^{-1}$ ) |
|----------------|-----------------------|---------------------------------------------|------------------------|
| Minovincine .. | — $504^\circ$         | 230 (3,99), 300 (3,96), 328 (4,14)          | 1660, 1620             |
| Minovincinine  | — $418^\circ$         | 225 (4,02), 297 (4,00), 328 (4,09)          | 1660, 1615             |

La considération des spectres I.R. laisse supposer que le troisième atome d'oxygène est engagé :

— Pour la minovincine dans une fonction carbonyle, comme en témoigne une bande à  $1\,790\,cm^{-1}$ , spécialement visible sur le spectre du chlorhydrate (fig. 20, p. 81);

— Et pour la minovincinine dans une fonction alcool (absence de bande dans la région des carbonyles autres que celle de l'ester conjugué et renforcement de l'absorption vers  $3\,480\,cm^{-1}$  (fig. 21, p. 81), fonction mise en évidence par l'obtention, après chauffage dans l'anhydride acétique pendant cinq heures sous atmosphère d'azote, d'un dérivé mono-O-acétylé  $C_{23}H_{28}O_4N_2$  dont le spectre I.R. présente maintenant des bandes d'absorption à  $1\,720$  et  $1\,240\,cm^{-1}$ .

Si l'on compare maintenant leurs spectres de masse (fig. 23 et 24, p. 84), la parenté des deux alcaloïdes est manifeste et il est patent que la fonction oxygénée de chacun d'entre eux est située sur la même partie du squelette puisque la même différence de deux unités de masse se retrouve à la fois sur l'ion moléculaire et sur le fragment principal.

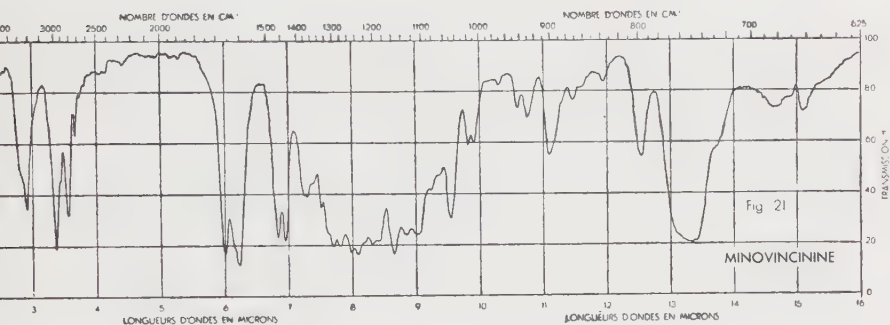
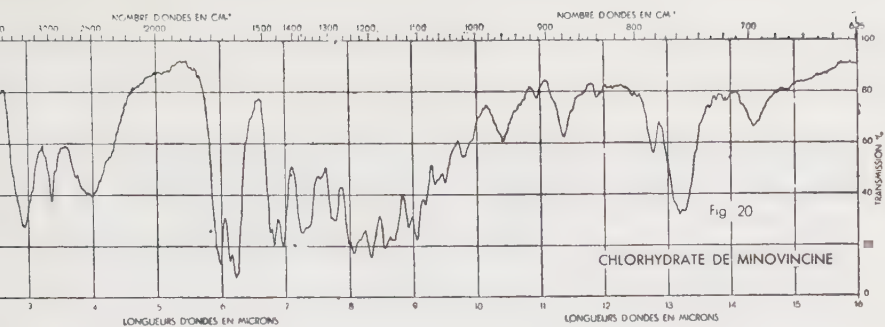
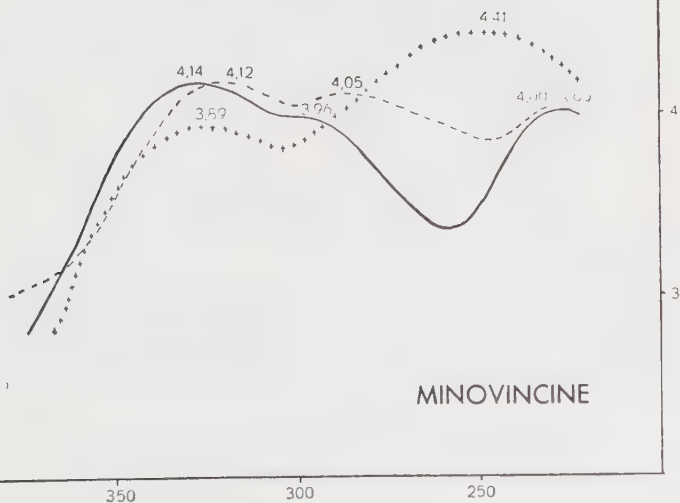


Fig. 22

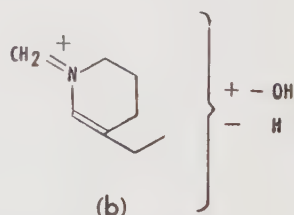
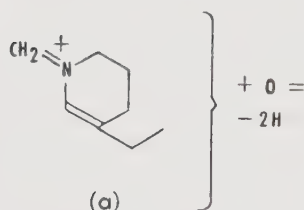
- milieu neutre
- - - milieu alcalin
- ..... milieu HCl 11N



|                     | M <sup>+</sup> | Pic principal       |
|---------------------|----------------|---------------------|
| Minovincine .....   | 352            | 138                 |
| Minovincinine ..... | 354            | 140 et 122 (140-18) |

Un autre point très important montre qu'effectivement cet ion fragmentaire contient la fonction oxygénée : en effet, l'on observe un pic à  $m/e = 122$  dans le spectre de la minovincinine qui correspond à la déshydratation de la fonction alcool située sur l'ion  $m/e = 140$  (la déshydratation d'un alcool est classique en spectrographie de masse).

Cet ion de  $m/e = 122$  se montre également capital car il incite à faire le rapprochement entre cette paire d'alcaloïdes et la vincadifformine dont l'ion principal et caractéristique est de masse 124 (fig. 3, p. 42). En conséquence, les ions  $m/e = 138$  de la minovincine et  $m/e = 140$  de la minovincinine peuvent avoir les formules partielles (a) et (b) respectivement.



L'étude des spectres de R.M.N. vient préciser remarquablement cette hypothèse (fig. 27, 28 et 29, p. 86 et 87). Dans le tableau suivant sont reportées les valeurs des déplacements chimiques des pics intéressant la localisation de la fonction oxygène, la vincadifformine étant prise comme terme de comparaison :

| Déplacement chimique<br>Intégration<br>Nature de la fonction | 0,6 ppm<br>5 protons<br>CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> | Singulet<br>1,87 ppm<br>3 protons<br>CO-CH <sub>3</sub> | Doublet<br>0,9 ppm<br>3 protons<br>CHOH-CH <sub>3</sub> |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Vincadifformine .....                                        | +                                                        | 0                                                       | 0                                                       |
| Minovincine .....                                            | 0                                                        | +                                                       | 0                                                       |
| Minovincinine .....                                          | 0                                                        | 0                                                       | +                                                       |

Il est donc manifeste que la différence existant entre les trois alcaloïdes se situe sur la chaîne latérale, ce qui nous permet d'envisager pour la minovincine et la minovincinine les formules I et VI respectivement.

Il reste à établir, d'après ces hypothèses structurales :

- 1° la filiation minovincine-vincadiformine,
- 2° la filiation minovincine-minovincinine,
- 3° la filiation minovincinine-vincadiformine et tabersonine.

### 1. — Filiation minovincine-vincadiformine.

Comme dans le cas de la vincadiformine, l'hydrolyse acide de la minovincine par l'acide chlorhydrique 4 N en tube scellé à 110 ° conduit à une indolénine II cristallisée  $C_{19}H_{22}ON_2$ ,  $F = 176^\circ$ ,  $\alpha_D = + 52^\circ$  (éthanol).

Comme dans le cas de la vincadiformine encore, la réduction de la minovincine par l'hydrure d'aluminium et lithium conduit à un mélange dont on a pu séparer un monoalcool III  $C_{20}H_{26}ON_2$  et un diol IV  $C_{20}H_{26}O_2N_2$  résultant de la réduction simultanée du groupement carbonyle en alcool secondaire et du carbométhoxyle conjugué, soit en groupement méthyle  $\alpha$ - $\beta$  saturé, soit en alcool primaire également  $\alpha$ - $\beta$  saturé.

Enfin, la réduction à froid de la fonction cétone selon la méthode de WOLFF KISHNER modifiée par D. J. CRAM et collaborateurs [19] conduit à la (—) vincadiformine V.

### 2. — Filiation minovincine-minovincinine.

La réduction sélective de la minovincine au moyen du borohydrure de potassium dans l'éthanol pendant 36 heures a permis de préparer un alcool secondaire aux dépens de la fonction carbonyle, sans altération du groupement chromophore. Le dérivé VI obtenu a été identifié à la minovincinine par ses spectres U.V., I. R. et de masse, ainsi que par son pouvoir rotatoire.

### 3. — Filiation minovincinine-vincadiformine et tabersonine.

La minovincinine, mise en contact pendant 36 heures à froid avec le chlorure de para-toluène sulfonyle, dans la pyridine, conduit à un ester tosylique qui est soumis, brut, à la réduction par l'hydrure d'aluminium et lithium dans le tétrahydrofurane pendant huit heures. La réaction donne nais-

Fig. 23

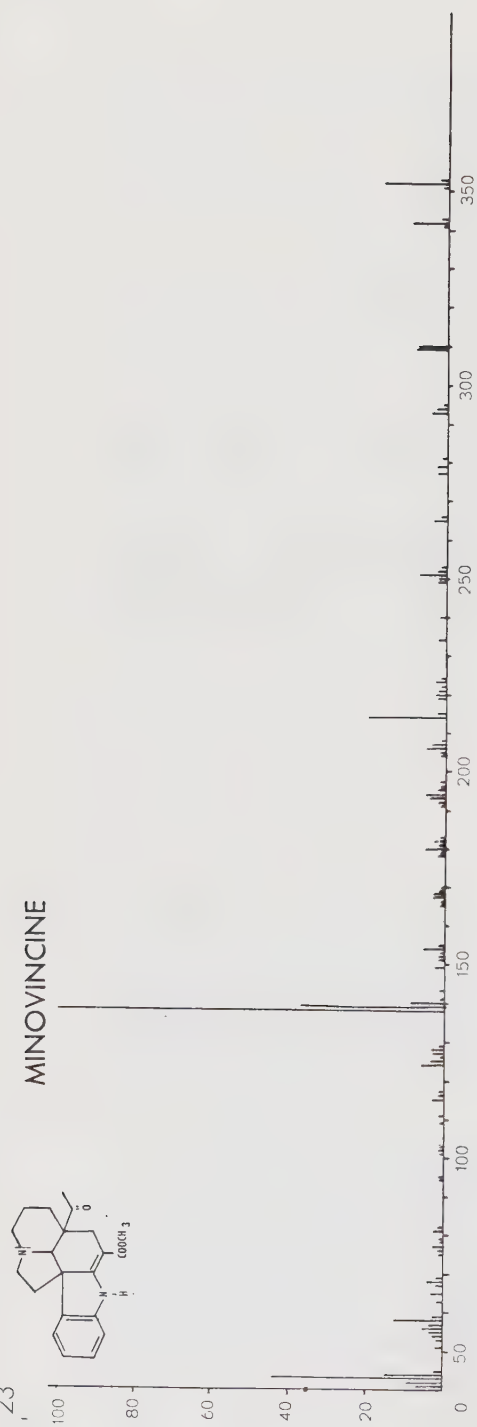
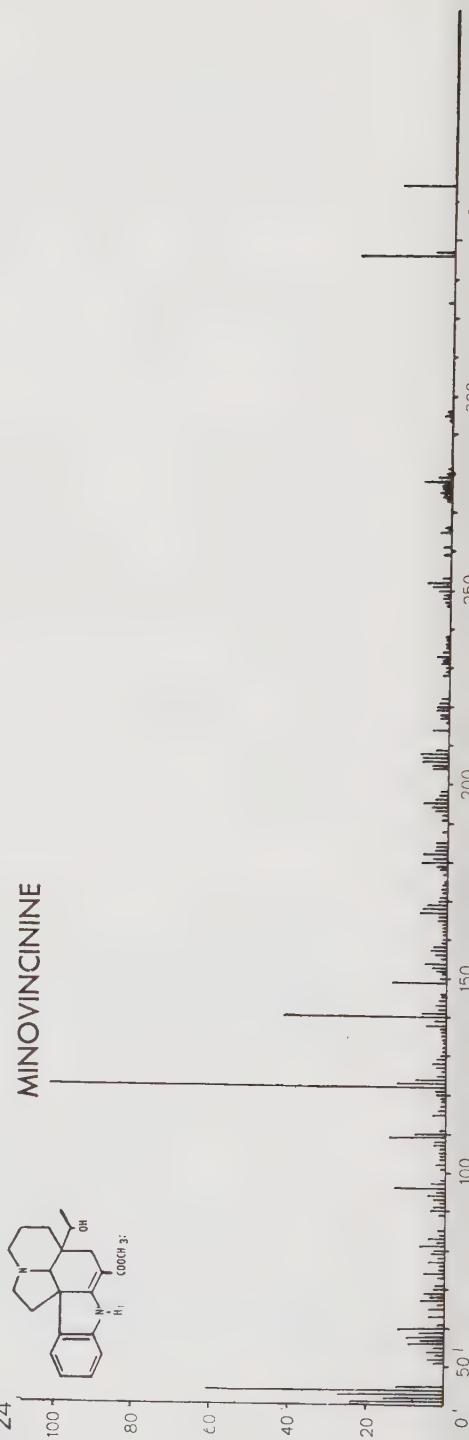


Fig. 24



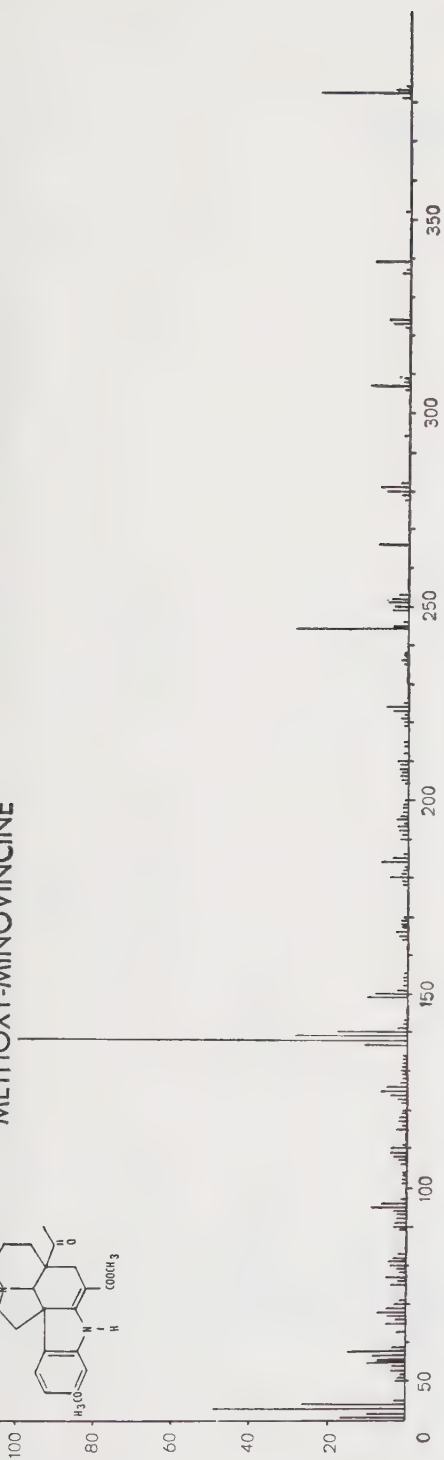
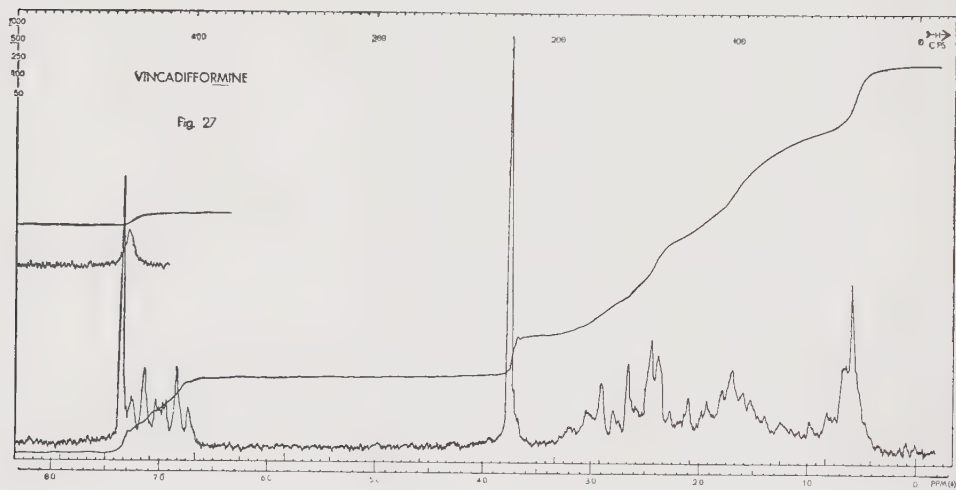


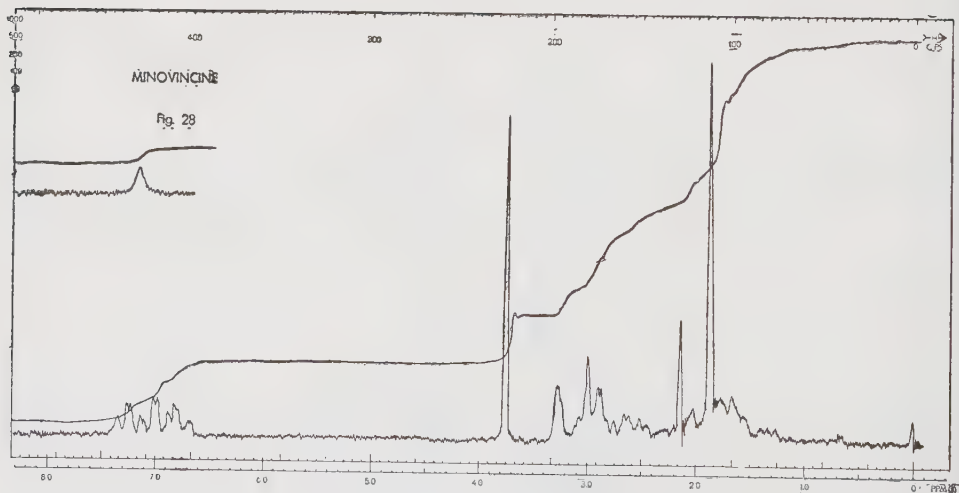
Fig. 26



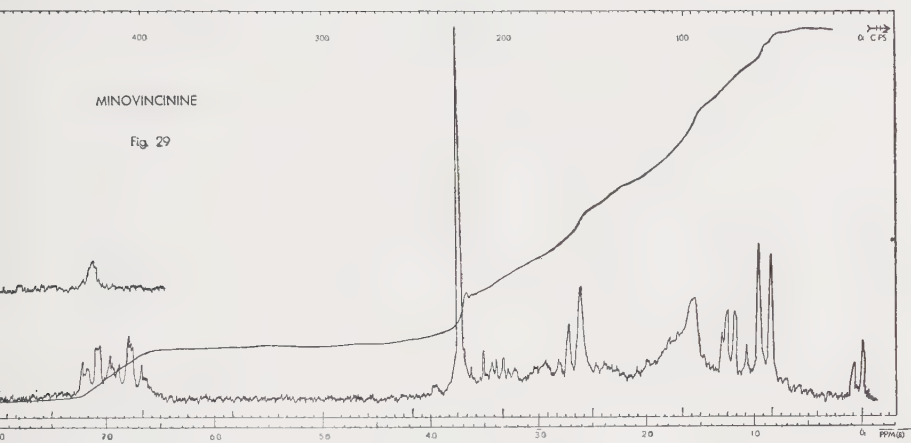
VINCADIIFORMINE  
Fig. 27



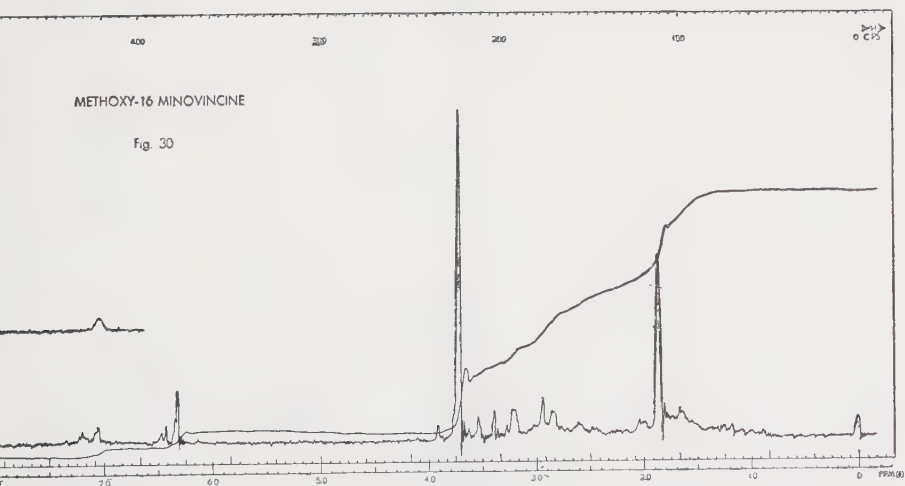
MINOVINCINE  
Fig. 28

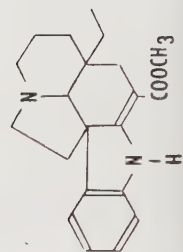


MINOVINCINE  
Fig. 29

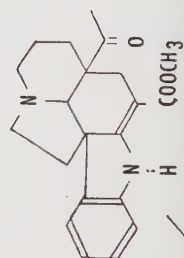


MÉTHOXY-16 MINOVINCINE  
Fig. 30

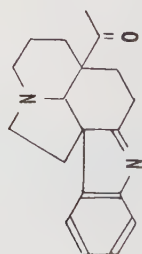




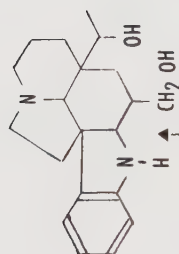
Wolff Kishner  
à froid



HCl 4N  
110°



III



LiAlH<sub>4</sub>

+

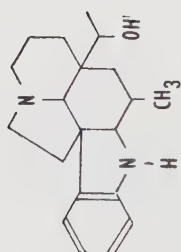
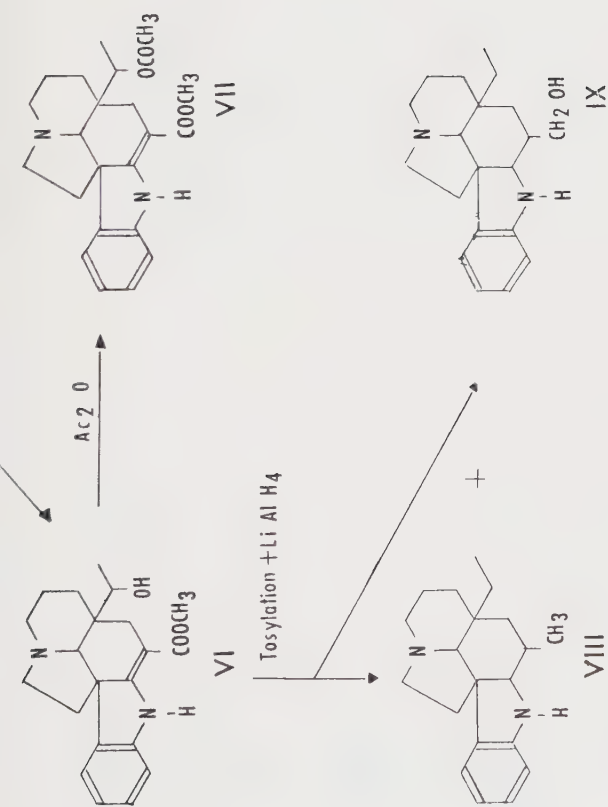


Tableau 6



sance à un mélange complexe dont on a pu isoler un dérivé désoxygéné VIII  $C_{20}H_{28}N_2$  et un alcool IX  $C_{20}H_{28}ON_2$  qui ont été identifiés respectivement au tétrahydrotabersonane par ses spectres U.V., I.R. et de masse, et au tétrahydrotabersonol par ses spectres U.V., I.R., de masse et par son point de fusion (la relation entre tabersonine et vincadifformine a été relatée plus haut.)

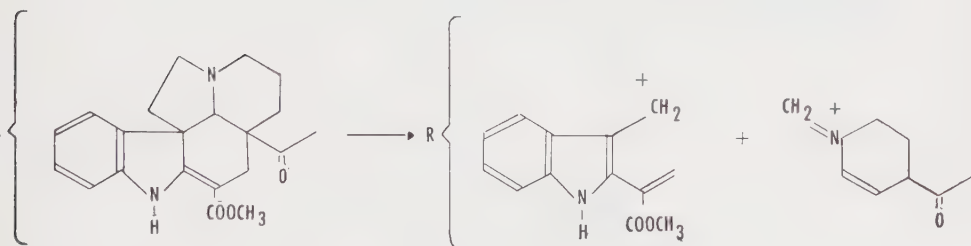
---

### 3. — MÉTHOXY - 16 MINOVINCINE.

La méthoxy-16 minovincine, qui se présente à l'état amorphe, répond à la formule  $C_{22}H_{26}O_4N_2$  et contient deux groupements méthoxyles dosés par la méthode de ZEISEL.

Elle possède un pouvoir rotatoire élevé ( $-414^\circ$  dans l'éthanol) et un spectre I.R. (fig. 31, p. 93) très peu différent de celui de la minovincine : celui-ci comporte, en effet, deux bandes à  $1\,665$  et  $1\,595\text{ cm}^{-1}$  qui correspondent à la fonction ester conjugué, et une bande à  $1\,680\text{ cm}^{-1}$  qui laisse envisager la présence d'une fonction carbonyle, plus précisément d'une méthyl cétone, comme permet de le préciser un singulet à  $1,87\text{ ppm}$  correspondant à trois protons sur le spectre de R.M.N.

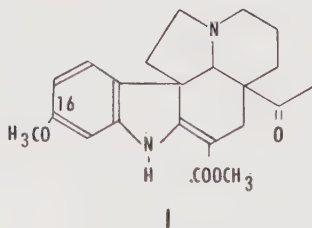
La comparaison des spectres de masse de la méthoxy-minovincine (fig. 25, p. 85) et de la minovincine (fig. 23, p. 84) montre que le pic moléculaire est plus élevé de 30 unités de masse dans le premier, cette différence correspondant à la présence d'une fonction méthoxyle surnuméraire. Le pic principal demeure à  $m/e = 138$ , ce qui prouve d'une part que la localisation de la fonction cétone est la même dans les deux alcaloïdes et d'autre part que le méthoxyle se trouve situé sur la partie indolique de la molécule : de fait, le pic à  $m/e = 214$  que l'on observe dans le spectre de la minovincine ( $R = H$ ) passe à  $m/e = 244$  dans le spectre de la méthoxy-minovincine ( $R = OCH_3$ ).



Le spectre de résonance magnétique nucléaire (fig. 30, p. 87) ne permet de dénombrer que trois protons aromatiques et présente un pic méthoxyle à 3,78 ppm qui correspond à six protons, dont trois proviennent du groupement carbométhoxyle, les trois autres étant ceux de la fonction méthoxyle. La position de ce pic, associée à la présence de trois protons aromatiques seulement, permet de placer avec certitude le méthoxyle sur le noyau aromatique.

Le spectre U.V. de la méthoxy-minovincine : max.  $\lambda m\mu$  (log  $\epsilon$ ) : 230 (4,05), 250 (4,03), 323 (4,14) (fig. 32, p. 93) présente encore trois maximums, mais leurs positions sont fortement décalées par rapport à celles des maximums du spectre U.V. de la minovincine (fig. 22, p. 81). La localisation du groupement méthoxyle ne pouvait être précisée que par comparaison avec des spectres U.V. de substances modèles, et en particulier de dérivés à chromophore indolinique.

Dans ce but, la méthoxy-minovincine a été réduite par l'hydrure d'aluminium et lithium en donnant un mélange dont on a pu séparer le diol  $C_{21}H_{28}O_3N_2$  correspondant à la transformation simultanée de la fonction cétone en alcool secondaire et de la fonction carbométhoxyle en alcool primaire  $\alpha$ - $\beta$  saturé. Le spectre U.V. de ce diol (max.  $\lambda m\mu$ ) (log  $\epsilon$ ) : 225 (3,98), épaulement à 250 (3,65), 300 (3,52), comparé aux valeurs des spectres U.V. des quatre méthoxy hexahydro-carbazole publiés par J.R. CHALMERS et collaborateurs [17], s'apparente surtout au méthoxy-7 hexahydrocarbazole. Il correspond encore davantage aux valeurs décrites par Sir Robert ROBINSON et F.A.L. ANET [3] pour le spectre U.V. de la désacétyl spermostrychnine (max.  $\lambda m\mu$ ) (log  $\epsilon$ ) : 248 (3,57), 301 (3,55), ce qui nous conduit à situer en 16 la position du méthoxyle sur notre alcaloïde I.



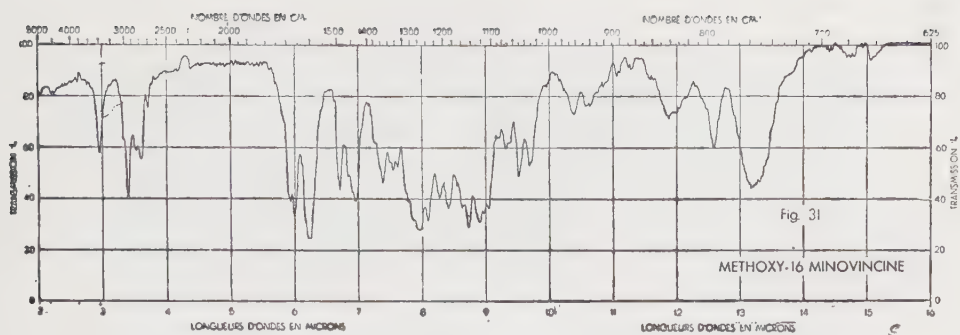
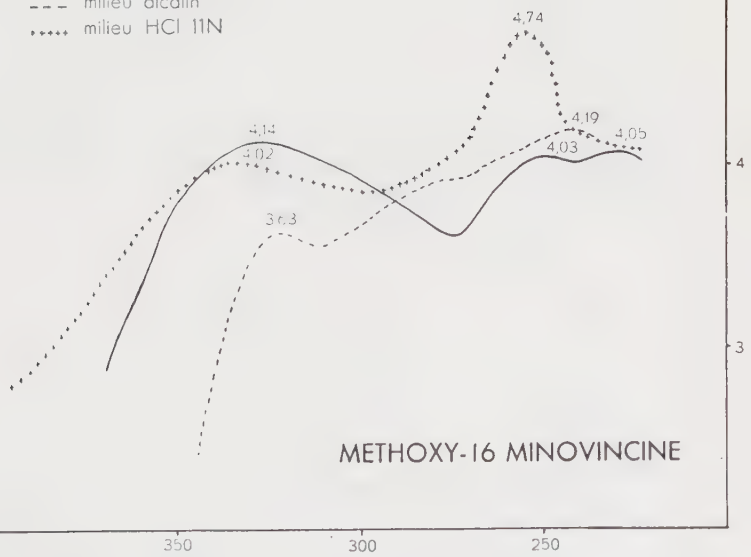


Fig 32

- milieu neutre
- - - milieu alcalin
- ..... milieu HCl 11N



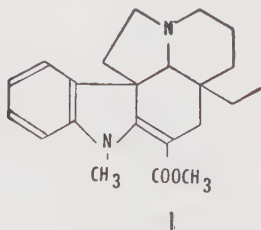
#### 4. — MINOVINE.

Par son spectre I.R. (fig. 33, p. 95) qui possède deux bandes d'absorption à 1 660 et 1 600  $\text{cm}^{-1}$ , attribuables à la fonction carbonyle d'un groupement ester conjugué, la minovine paraît encore s'apparenter aux alcaloïdes précédents. Elle s'en distingue cependant par un pouvoir rotatoire nul et par un spectre U.V. également à trois maximums (fig. 34, p. 95) (max.  $\lambda_{m\mu}$ ) ( $\log \epsilon$ ) : 223 (4,02), 308 (3,93), 335 (4,10), mais légèrement décalés par rapport à ceux du spectre U.V. de la vincadifformine (p. 79).

Le spectre de masse de la minovine (fig. 26, p. 85) indique un poids moléculaire de 352, c'est-à-dire 14 unités de plus que celui de la vincadifformine, mais, tandis que le pic déhydro-pipéridinique n'est pas modifié, le pic correspondant à la partie indolique ( $m/e = 228$ ) se trouve déplacé de 14 unités; ceci indique que cette partie de la molécule porte la substitution.

L'absence d'absorption I.R. vers 3 200-3 600  $\text{cm}^{-1}$  permettait déjà de suspecter une substitution au niveau de l'atome d'azote indolinique; ceci est confirmé, sur le spectre de résonance magnétique nucléaire, par l'absence du pic à 8,8 ppm, habituellement attribué à l'atome d'hydrogène lié à un azote faisant partie d'un système aromatique conjugué; par contre, l'examen de ce spectre révèle à 3,25 ppm un pic aigu correspondant aux trois protons d'un groupement  $\text{CH}_3$  porté par l'atome d'azote indolinique.

L'ensemble de ces considérations peut permettre d'attribuer à cet alcaloïde la structure d'une N(a)-méthyl vincadifformine I racémique. Il s'agit donc de la minovine, tout récemment isolée par MOKRY qui, sans avoir encore avancé d'arguments, lui conférerait cette structure (65).



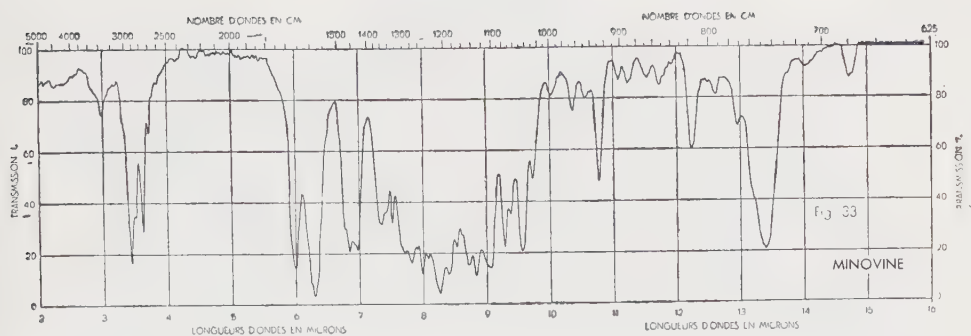
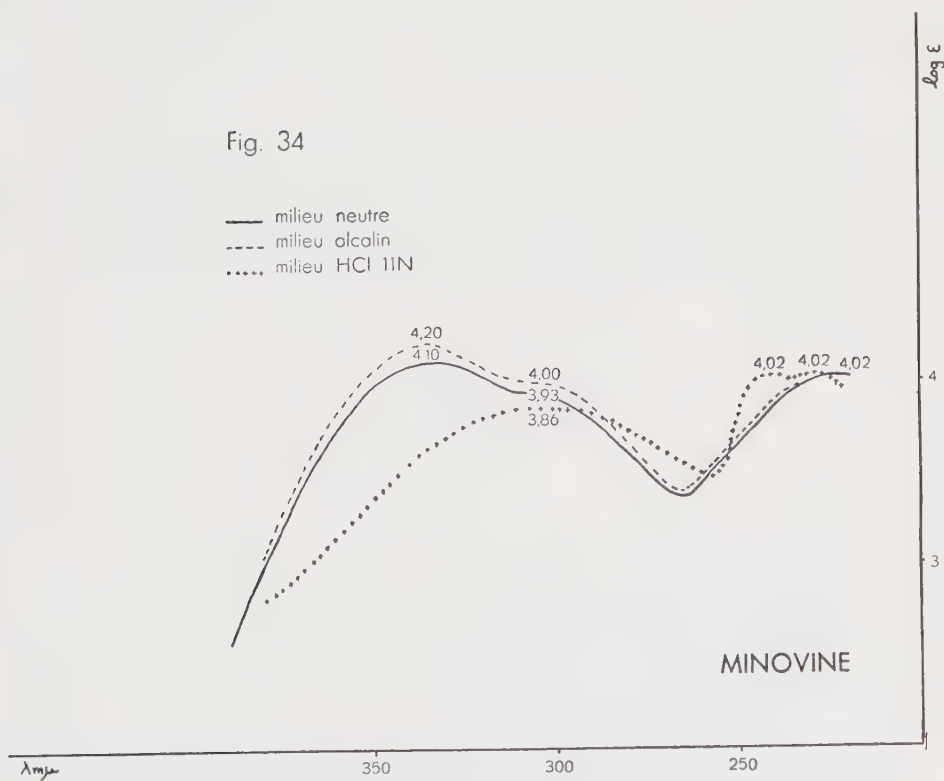


Fig. 34

- milieu neutre
- - - milieu alcool
- ..... milieu HCl 11N



## CONCLUSION

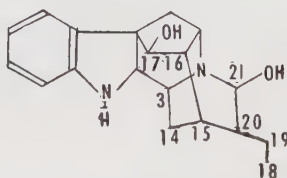
Le tableau page 97 résume les connaissances acquises récemment sur la constitution alcaloïdique du *Vinca minor*.

Ces alcaloïdes sont répartis en trois groupes structuraux : le premier comporte des formules tétracycliques du type québrachamine, les deux autres des formules pentacycliques soit du type éburnamine, soit du type aspidospermine.

Les alcaloïdes de type éburnamine ont été rencontrés déjà dans plusieurs genres différents: *Vinca*, *Hunteria*, *Aspidosperma*, *Rhazia* et *Pleiocarpa*. Quant aux deux autres types structuraux, ils se trouvent répartis chez de très nombreuses plantes appartenant toutes à la famille des Apocynacées, ainsi qu'en témoigne le tableau de la page 100.

Parmi ces plantes, nombreuses sont celles qui comportent également des alcaloïdes dérivant d'une structure indolique différente; ne citons pour exemple que l'*Amsonia Tabernaemontana* qui réunit les deux groupes de l'aspidospermine et de la yohimbine.

Cette diversité n'est en fait qu'apparente, et tous ces alcaloïdes peuvent être reliés les uns aux autres, si l'on conçoit que, d'une manière générale, l'enchaînement de la tryptamine se retrouve dans toutes ces structures; l'assimilation de tryptamine par la plante vivante a par ailleurs été démontrée par E. LEETE [52] qui, faisant absorber à un *Rauwolfia serpentina* du tryptophane marqué, isola de cette plante de l'ajmaline marquée.



Quant à l'origine de la partie non tryptaminique de ces molécules, plusieurs théories :

« Dopaminique » de ROBINSON et WOODWARD,

« Préphénique » de WENKERT,

« Monoterpénique » de THOMAS,

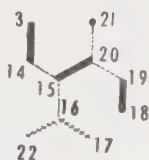
aussi intéressantes les unes que les autres, ont été échafaudées. Leur but était de rationaliser la biogénèse des alcaloïdes en

|                     |      |                   |                                        |                                  |                      |
|---------------------|------|-------------------|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| Vincaminolone ..... | 100  | 1.85 (common)     | 220 (3,55)<br>262 (3,73)<br>291 (3,55) | 1.750                            | $C_{22}H_{30}O_2N_2$ |
| Vincamidine .....   | 78°  |                   | 260 (3,74)                             | 3.505<br>1.733<br>1.625<br>1.598 | $C_{20}H_{24}O_3N_2$ |
| Vincaréine .....    | 205° | — 28°2 (chlorof.) | 227 (4,35)<br>274 (3,76)<br>286 (3,66) | 1.740<br>1.700                   | $C_{21}H_{24}O_4N_2$ |



imaginant un précurseur commun en  $C_{10}$  possédant des atomes de carbone « activés » capables de rendre compte de l'union de ce précurseur à la tryptamine. Ces théories, satisfaisantes pour l'esprit des classificateurs, théories qui utilisaient, pour la biosynthèse, des mécanismes inverses de ceux qui ont lieu dans les réactions de dégradation, se sont révélées jusqu'ici inexactes. En effet, il n'a jamais été possible de retrouver d'alcaloïde marqué dans la portion non tryptaminique en faisant absorber à la plante de la DOPA, de l'acide préphénique, ou de l'acide mévalonique, précurseur reconnu des terpènes.

C'est encore E. LEETE qui, cultivant un *Rauwolfia serpentina* en milieu hydroponique avec de l'acide acétique marqué, a constaté que dans la partie non tryptaminique de l'ajmaline marquée ainsi recueillie, se trouvaient 3 chaînons acétiques. Cet auteur suggère alors que la chaîne formée des carbones 3 et 14, 15 et 20, 18 et 19 soit due à l'union des fragments acétate, par l'intermédiaire du coenzyme A. En  $C_{15}$  serait rattaché un chaînon acétique chez les alcaloïdes ne possédant pas de fonction ester méthylique, et un chaînon malonique chez les alcaloïdes à fonction ester. Quant à l'atome de carbone en  $C_{21}$ , il proviendrait d'un maillon unicarbone. C'est en ce point que cette théorie rejoint les précédentes, qui expliquaient la présence de cet atome de carbone par incorporation de formaldéhyde (ou de glycocolle).



Ces assertions permettent d'envisager un schéma rationnel de formation de l'unité en  $C_{10}$ , d'après lequel, selon les divers modes de fixation des maillons formique et malonique sur la chaîne triacétique, sont engendrés les types variés d'alcaloïdes indoliques. Le tableau 7 page 99 montre, en particulier, comment des alcaloïdes de type québrachamine, éburnamine, aspidospermine ou encore  $\delta$  yohimbine peuvent être construits à partir de la même unité en  $C_{10}$ , ce qui est compatible avec leur présence simultanée dans le végétal.

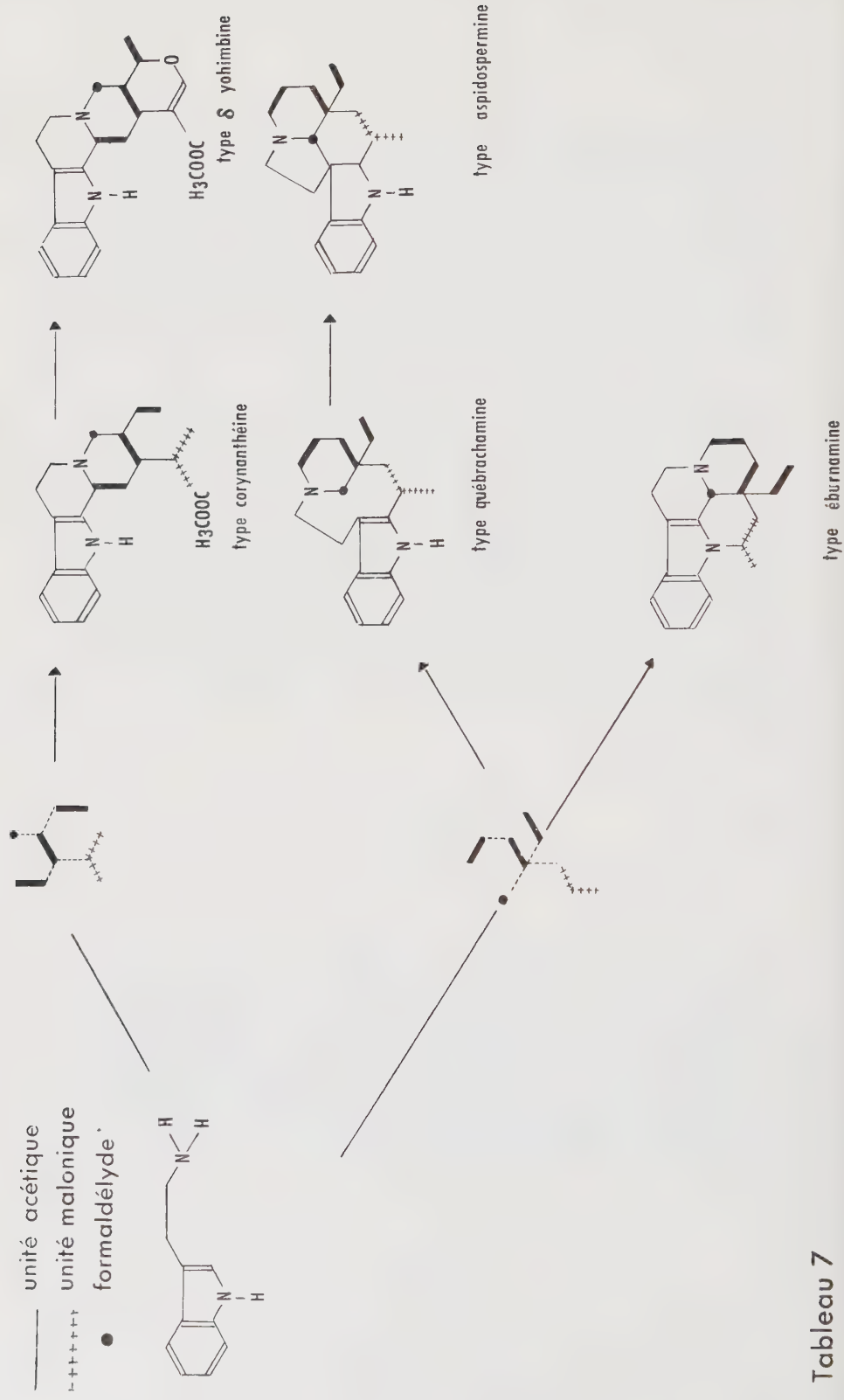
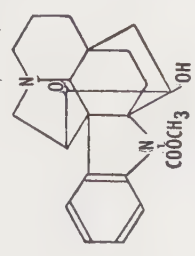
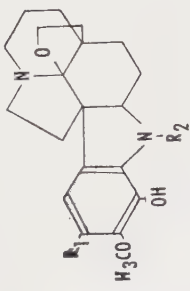


Tableau 7

| 2 <sup>e</sup> type :                                  | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>     | R <sub>3</sub>     | R <sub>4</sub>   | R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> |
|--------------------------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------------------------|
| Réfractidine ( <i>Aspidosperma pyrifolium</i> ) .....  | H                | CHO                | H                  | OCH <sub>3</sub> | H, H                            |
| Pyrifoline ( <i>Aspidosperma pyrifolium</i> ) .....    | OCH <sub>3</sub> | COCH <sub>3</sub>  | H                  | OCH <sub>3</sub> | H, H                            |
| Aspidofractine ( <i>Aspidosperma refractum</i> ) ..... | H                | CHO                | COOCH <sub>3</sub> | H                | H, H                            |
| Réfractine ( <i>Aspidosperma refractum</i> ) .....     | OCH <sub>3</sub> | CHO                | COOCH <sub>3</sub> | H                | H, H                            |
| Pleiocarpine ( <i>Pleiocarpa mutica</i> ) .....        | H                | COOCH <sub>3</sub> | COOCH <sub>3</sub> | H                | H, H                            |
| Pleiocarpinine ( <i>Pleiocarpa mutica</i> ) .....      | H                | CH <sub>3</sub>    | COOCH <sub>3</sub> | H                | H, H                            |
| Kopsinine ( <i>Pleiocarpa mutica</i> ) a .....         | H                | H                  | COOCH <sub>3</sub> | H                | H, H                            |
| Pleiocarpinilam ( <i>Pleiocarp. tubicina</i> ) .....   | H                | CH <sub>3</sub>    | COOCH <sub>3</sub> | H                | H, H                            |
| Kopsinilam ( <i>Pleiocarpa tubicina</i> ) .....        | H                | H                  | COOCH <sub>3</sub> | H                | O                               |
|                                                        |                  |                    | COOCH <sub>3</sub> | H                | O                               |

3<sup>e</sup> type :

|                                                                     |                  |                                 |  |  |    |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------|--|--|----|
| Aspidobalbine ( <i>Aspidosperma album</i> + <i>A. limae</i> ) ..... | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>                  |  |  |    |
| Aspidolimidine ( <i>Aspidosperma limae</i> ) .....                  | OCH <sub>3</sub> | COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |  |  | 31 |
|                                                                     | H                | COCH <sub>3</sub>               |  |  | 31 |



# ALCALOÏDES HEPTACYCLIQUES

|                                          |  |  |  |  |    |
|------------------------------------------|--|--|--|--|----|
| Kopsine ( <i>Kopsia fruticosa</i> ) .... |  |  |  |  | 37 |
|------------------------------------------|--|--|--|--|----|



## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés, sauf indications spéciales, au microscope à platine chauffante KÖFLER et sont corrigés.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en tubes de 2 dm., à l'aide d'un polarimètre « Savoie » de JOBIN et YVON, ou à l'aide d'un polarimètre ZEISS, pour la raie D du sodium.

Les spectres U.V. ont été effectués en cuve de 1 cm à l'aide d'un spectrophotomètre JOBIN et YVON, type « Maroc ».

Les spectres I.R. ont été réalisés en pastille de bromure de potassium, sauf indications spéciales, et tracés à l'aide d'un spectrographe BAIRD à double faisceau.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été tracés sur un spectromètre VARIAN A 60 en utilisant le deutérochloroforme comme solvant; les déplacements chimiques, exprimés en ppm, sont comptés à partir de la raie tétraméthylsilane prise comme zéro de référence.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil C.E.C. type 21-103 C à la température de 200°.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec de l'alumine d'activité 1, standardisée selon BROCKMANN, de marque MERCK.

Les chromatographies sur plaque ont été réalisées avec de l'alumine G ou du kieselgel G, marque MERCK, selon la méthode de STAHL.

Les produits pour analyse ont été séchés plusieurs heures sous vide poussé à 100°.

Les dosages de C-méthyle par la méthode de KUHN-ROTH ont été effectués avec l'appareil décrit par E. WIESENBERGER [116].

Tous les produits décrits sont homogènes en chromatographie sur plaque.

Abréviations : Rdt. = rendement,  
calc. = calculé,  
tr. = trouvé.

Les nombres en chiffres romains s'appliquent aux dérivés décrits dans la partie théorique correspondante.

Le plan qui a été suivi dans la partie théorique est conservé dans la partie expérimentale :

I. — Alcaloïdes des graines de l'*Amsonia Tabernaemontana* Walt. :

Isolement des alcaloïdes.

Structure de la tabersonine.

II. — Alcaloïdes du *Vinca minor* L. :

Isolement des alcaloïdes.

Structure des alcaloïdes :

1° Alcaloïdes du groupe de l'éburnamine :

1. Vincamine.

2. Vincine.

2° Alcaloïdes à chromophore carbométhoxy  $\alpha$  méthylène indoline :

1. (—) Vincadiformine (pour mémoire).

2. Minovincine et minovincinine.

3. Méthoxy-16 minovincine.

4. Minovine.

**Technique de chromatographie sur plaque préparative :**

100 g de poudre de kieselgel G MERCK sont mélangés au mortier avec 150 ml de solution aqueuse de soude au 1/20; l'étalement se fait sur plaques de verre, selon une épaisseur de 1 mm. Les plaques ainsi préparées sont alors abandonnées 24 heures à la température du laboratoire, puis portées à l'étuve 5 heures à 100°.

Après refroidissement, les alcaloïdes en solution dans l'acétone ou le méthanol sont déposés à l'aide d'une pipette selon une ligne située à 5 cm du bord de la plaque.

Le solvant utilisé est très variable, il sera précisé pour chaque opération. Après migration ascendante du solvant, et séchage, les alcaloïdes sont repérés par pulvérisation de réactif de DRAGGENDORF-MACHEBŒUF ou au moyen de la lampe à U.V. à l'obscurité, la révélation ne se faisant que sur des marges de 2 cm de chaque côté de la plaque.

Les parties alcaloïdiques non révélées sont alors prélevées et les alcaloïdes élués par agitation avec du chloroforme (environ 30 ml). La solution ainsi obtenue est lavée à deux reprises avec son volume d'eau, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée sur entonnoir en verre fritté et distillée.

# I. — ALCALOÏDES DE L'AMSONIA TABERNAEMONTANA Walt.

## ISOLEMENT DES ALCALOÏDES

110 g de graines d'*Amsonia Tabernaemontana*, récoltées dans la dernière semaine du mois d'octobre, ont été réduites en poudre grossière, laquelle est imbibée par une solution aqueuse à 5 % de carbonate neutre de sodium (130 ml). Après dessiccation, on extrait par un litre d'hexane au Soxhlet pendant 10 heures. Le solvant est distillé, et le résidu obtenu (1,02 g), repris par une petite quantité d'hexane, est chromatographié sur 35 g d'alumine.

Le mélange hexane-benzène (5-5) élue en tête la tabersonine (99 mg); le benzène élue ensuite la tétrahydroalstonine (29 mg) qui cristallise spontanément par addition de quelques gouttes de méthanol.

## TÉTRAHYDROALSTONINE

La tétrahydroalstonine isolée des graines d'*Amsonia Tabernaemontana* se présente sous forme de plaquettes nacrées.

F = 230°

$\alpha_D^{21} = -101^\circ \pm 5^\circ$  (Chloroforme, c=1).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre (c = 0,97.10<sup>-5</sup>) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  225, log  $\epsilon$  4,56

Max.  $\lambda_{m\mu}$  290, log  $\epsilon$  3,80

Spectre I.R. : bandes à 3 500 cm<sup>-1</sup>, 1 700 cm<sup>-1</sup>, 1 610 cm<sup>-1</sup>.

Spectre de R.M.N. : doublet à  $\delta = 1,35$  ppm (J = 7 cps), pics à  $\delta = 3,75$  ppm, 7-7,3 ppm, 7,55 ppm, 7,9 ppm.

Spectre de masse : pics à m/e = 156, 169, 170, 223, 352.

Analyse pour C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> = 352,42 :

|              | C     | H    | O     | N    |
|--------------|-------|------|-------|------|
| calc. %..... | 71,57 | 6,86 | 13,62 | 7,95 |
| tr. %.....   | 71,60 | 6,85 | 13,59 | 7,96 |

## STRUCTURE DE LA TABERSONINE

### CHLORHYDRATE DE TABERSONINE

1 g de tabersonine base est dissous dans 20 ml de méthanol; la solution, à laquelle on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique jusqu'à  $\text{pH} = 3$ , est filtrée sur entonnoir en verre fritté; elle est ensuite additionnée, après refroidissement, de 55 ml d'éther.

Après abandon en glacière pendant 12 heures, on recueille 620 mg de chlorhydrate cristallisé; une nouvelle concentration des eaux-mères à la moitié de leur volume, puis addition de 30 ml d'éther et abandon à nouveau en glacière donne un 2<sup>o</sup> jet de 240 mg.

Le premier jet est recristallisé deux fois dans le méthanol-éther.

$F = 196^{\circ}$

$\alpha_D^{25} = -297^{\circ} \pm 5^{\circ}$  (Éthanol,  $c = 1$ )

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,26 \cdot 10^{-5}$ )

Max.  $\lambda_{m\mu}$  230,  $\log \epsilon$  4,03

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  4,04

Max.  $\lambda_{m\mu}$  330,  $\log \epsilon$  4,20

Spectre I.R. : bandes à  $3\,400\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,660\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,610\text{ cm}^{-1}$ .

### PRÉPARATION DE LA TABERSONINE BASE I

350 mg de monochlorhydrate de tabersonine sont dissous dans 80 ml d'eau distillée; après alcalinisation par 10 ml de solution saturée de carbonate disodique, on extrait par 50 puis 30 ml d'éther; la solution étherée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, est distillée; on recueille 280 mg de tabersonine base qui se présente sous forme d'un vernis incolore qui n'a jamais pu jusqu'ici être obtenu à l'état cristallisé.

$\alpha_D^{20} = -302^{\circ} \pm 5^{\circ}$  (Éthanol,  $c = 1$ )

Spectre U.V. ( $c = 1,89 \cdot 10^{-5}$ ) :

1<sup>o</sup> dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  228,  $\log \epsilon$  4,03

Max.  $\lambda_{m\mu}$  295,  $\log \epsilon$  4,09

Max.  $\lambda_{m\mu}$  330,  $\log \epsilon$  4,20

2° dans la potasse alcoolique normale :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  235,  $\log \epsilon$  3,94

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  4,04

Max.  $\lambda_{m\mu}$  330,  $\log \epsilon$  4,21

3° dans l'acide chlorhydrique 5,5 N, 7 N, 9,5 N, après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  230,  $\log \epsilon$  3,99

Max.  $\lambda_{m\mu}$  295,  $\log \epsilon$  3,95

Max.  $\lambda_{m\mu}$  330,  $\log \epsilon$  4,16

4° dans l'acide chlorhydrique 11 N après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  260,  $\log \epsilon$  4,46

Max.  $\lambda_{m\mu}$  335,  $\log \epsilon$  3,83

Spectre I.R. : bandes à 3 400  $\text{cm}^{-1}$ , 1 660  $\text{cm}^{-1}$ , 1 600  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : pics à  $\delta = 0,61$  ppm, 3,76 ppm, 5,75 ppm, -6,5-7,3 ppm, 9,05 ppm.

Spectre de masse : pics à  $m/e = 92, 107, 121, 122, 136, 154, 168, 196, 336$ .

C-CH<sub>3</sub> : calc. % 4,46

tr. % 3,60

## HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DE LA TABERSONINE : DIHYDRO-6,7 TABERSONINE XIII

80 mg d'oxyde de platine d'Adams dans 20 ml d'acétate d'éthyle sont agités une heure en atmosphère d'hydrogène, à température et pression ordinaires; on ajoute ensuite rapidement une solution de 200 mg de tabersonine base dans 20 ml d'acétate d'éthyle.

Après une demi-heure d'agitation dans des conditions identiques, le catalyseur est éliminé par filtration sur kieselguhr et le filtrat est distillé à sec. On recueille 198 mg (Rdt = 98 %) d'une huile incolore qui n'a pas pu être cristallisée.

$\alpha_D^{20} = -540^\circ \pm 5^\circ$  (Éthanol,  $c = 1$ ).

Spectre U.V. ( $c = 1,31.10^{-5}$ ) :

1° dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  228,  $\log \epsilon$  4,00

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  4,03

Max.  $\lambda m\mu$  330,  $\log \epsilon$  4,18

2° dans la potasse alcoolique normale :

Max.  $\lambda m\mu$  235,  $\log \epsilon$  3,97

Max.  $\lambda m\mu$  300,  $\log \epsilon$  4,04

Max.  $\lambda m\mu$  330,  $\log \epsilon$  4,18

3° dans l'acide chlorhydrique 11 N :

Max.  $\lambda m\mu$  240,  $\log \epsilon$  3,96

Max.  $\lambda m\mu$  305,  $\log \epsilon$  3,79

Spectre I.R. : bandes à  $3\,390\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,660\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,600\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : pics à  $\delta = 0,60\text{ ppm}$ ,  $3,78\text{ ppm}$ ,  $6,5\text{-}7,4\text{ ppm}$ ,  $8,90\text{ ppm}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 124, 130, 210, 280, 338$ .

C-CH<sub>3</sub> : calc. % : 4,43

tr. % : 3,60

Analyse pour C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> = 338,43 :

|              | C     | H    | O     | N    |
|--------------|-------|------|-------|------|
| calc. %..... | 74,52 | 7,74 | 9,46  | 8,28 |
| tr. %.....   | 73,99 | 7,79 | 10,11 | 8,11 |

## HYDROGÉNATION DE LA TABERSONINE PAR LE ZINC EN MILIEU SULFURIQUE : DIHYDRO-2,3 TABERSONINE II

198 mg de tabersonine sont dissous dans 25 ml d'une solution aqueuse d'acide sulfurique au 1/10<sup>me</sup>.

D'autre part, on ajoute 5 g d'aiguilles de zinc à une solution de chlorure mercurique dans l'eau, et, après cinq minutes de contact, on les lave avec une solution d'acide sulfurique diluée.

Ces aiguilles ainsi amalgamées sont versées dans la solution sulfurique de tabersonine, ainsi que quelques cristaux de sulfate de cuivre, dans le but d'initier le dégagement d'hydrogène.

La solution, qui est maintenue deux jours sous agitation, est ensuite filtrée pour éliminer les aiguilles de zinc et additionnée de 10 g de sel de Seignette puis alcalinisée au moyen de soude diluée en présence de glace, enfin extraite au moyen de 30 puis 20 ml d'éther. La solution éthérée est lavée, séchée sur sulfate de sodium anhydre et distillée, fournissant 12 mg d'un produit visqueux qui est distillé à 130° sous 0,01 mm de mercure. Il se présente alors sous forme d'un vernis incolore.

$\alpha_D^{21} = 0^\circ$  (Éthanol,  $c = 1$ )

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,91 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  245,  $\log \epsilon$  3,86

Max.  $\lambda_{m\mu}$  298,  $\log \epsilon$  3,48

Spectre I.R. : bandes à  $3\,350\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,700\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,600\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 121, 122, 130, 135, 252, 338$ .

Analyse pour  $C_{21}H_{26}O_2N_2 = 338,43$  :

|              | C     | H    | O     | N    |
|--------------|-------|------|-------|------|
| calc. %..... | 74,52 | 7,74 | 9,46  | 8,28 |
| tr. %.....   | 74,90 | 8,04 | 10,01 | 8,05 |

### HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DE LA DIHYDRO-2,3 TABERSONINE : TÉTRAHYDROTABERSONINE III

La dihydro-2,3 tabersonine II est hydrogénée catalytiquement selon la technique qui a été suivie pour la réduction de la tabersonine I en dihydro-6,7 tabersonine XIII. Le rendement est de 96 %. Le produit brut, en solution concentrée dans l'acétone-éther, donne lentement naissance à quelques petits cristaux nacrés.

$F = 110^\circ$

$\alpha_D^{21} = 0^\circ \pm 5^\circ$  (Éthanol,  $c = 0,33$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,22 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  245,  $\log \epsilon$  3,88

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  3,50

Spectre I.R. : bandes à  $3\,400\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,710\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,600\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 124, 130, 254, 340$ .

Analyse pour  $C_{21}H_{28}O_2N_2 = 340,45$

|              | C     | H    |
|--------------|-------|------|
| calc. %..... | 74,08 | 8,29 |
| tr. %.....   | 74,30 | 8,11 |

### HYDROGÉNATION DE LA DIHYDRO-6,7 TABERSONINE PAR LE ZINC EN MILIEU SULFURIQUE : TÉTRAHYDROTABERSONINE III

La tétrahydrotabersonine III est préparée à partir de la dihydro-6,7 tabersonine XIII par le même mode opératoire

que celui qui a été employé pour la réduction de la tabersonine I en dihydro-2,3 tabersonine II. Le rendement est également très faible : 5 %.

Le produit est purifié par distillation à 140° sous 0,01 mm de mercure. Il cristallise alors en quelques heures en petits prismes denses qui présentent les même constantes et les mêmes caractéristiques spectrales que celles qui sont décrites ci-dessus pour la tétrahydrotabersonine.

### HYDROLYSE ACIDE DE LA TABERSONINE : DESCARBOMÉTHOXY-TABERSONINE IV

450 mg de tabersonine base sont dissous dans 8 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4 N et mis en tube scellé, lequel est porté pendant 2 heures 30 à 110°.

La solution, additionnée de 50 ml d'eau distillée, puis alcalinisée au moyen de soude diluée en présence de glace, est extraite par 50 puis 25 ml d'éther; les liqueurs éthérées sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre puis distillées à sec. On obtient 198 mg de petites paillettes nacrées (Rdt. = 53 %) qui sont recristallisées à deux reprises dans l'éther.

Ce produit est peu stable, on le conserve sous vide.

F = 89°

$\alpha_D^{22} = -34^\circ \pm 5^\circ$  (Éthanol, c = 1)

Spectre U.V. (c = 1,57.10<sup>-5</sup>) :

1° dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  220, log  $\epsilon$  4,24

Max.  $\lambda_{m\mu}$  270, log  $\epsilon$  3,70

2° dans la potasse alcoolique normale :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  231, log  $\epsilon$  3,58

Max.  $\lambda_{m\mu}$  265, log  $\epsilon$  3,61

3° dans l'acide chlorhydrique 11 N :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  235, log  $\epsilon$  3,85

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300, log  $\epsilon$  3,52

Spectre I.R. : bandes à 3 400 cm<sup>-1</sup>, 1 600 cm<sup>-1</sup>.

Spectre de masse : pics à m/e = 115, 122, 130, 143, 156, 170, 208, 210, 249, 178.

## HYDROLYSE ACIDE DE LA DIHYDRO-6,7 TABERSONINE : DESCARBOMÉTHOXY DIHYDRO-6,7 TABERSONINE XIV

Le mode opératoire est le même que celui qui a été suivi pour la préparation de la descarbométhoxy-tabersonine IV. Le rendement est de 47 %.

Le produit XIV n'a pas pu être cristallisé.

$\alpha_{21} = -225^{\circ} \pm 5^{\circ}$  (Éthanol,  $c = 1$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,02.10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  220,  $\log \epsilon$  3,86

Max.  $\lambda_{m\mu}$  263,  $\log \epsilon$  3,28

Spectre I.R. : bande à  $1\ 560\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 124, 210, 251, 280$ .

## ACTION DU BOROHYDRURE DE POTASSIUM SUR LA DESCARBOMÉTHOXY-TABERSONINE IV

3 g de borohydrure de potassium sont ajoutés par petites fractions à une solution de 20 mg de descarbométhoxy-tabersonine dans 30 ml de méthanol, en maintenant une agitation mécanique, pendant deux heures, à la température du laboratoire.

Le mélange est alors noyé à l'eau distillée et acidifié par addition d'acide chlorhydrique, puis le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite.

Après alcalinisation ménagée au moyen d'ammoniaque diluée, le produit de la réaction est extrait par 50 puis 25 ml d'éther qui est ensuite lavé, séché sur sulfate de sodium anhydre et distillé.

On obtient un mélange complexe (68 mg) qui, mis en solution benzénique, a été chromatographié sur colonne d'alumine (1 g), ce qui a permis de séparer deux produits, élués, le premier par le benzène, le second par le mélange benzène-éther (3-2).

1<sup>o</sup> Produit élué par le benzène : DÉHYDROQUEBRACHAMINE VI :

(Rdt. : 31 %)

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,04.10^{-5}$ ).

Max.  $\lambda m\mu$  230,  $\log \epsilon$  4,28

Max.  $\lambda m\mu$  285,  $\log \epsilon$  3,66

Spectre I.R. : bande à  $3\ 398\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 122, 156, 251, 280$ .

2° Produit élué par le mélange benzène-éther (3-2) :

DESCARBOMÉTHOXY DIHYDRO-2,3 TABERSONINE V : (Rdt. 22 %).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,37.10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda m\mu$  240,  $\log \epsilon$  3,82

Max.  $\lambda m\mu$  294,  $\log \epsilon$  3,54

Spectre I.R. : bandes à  $3\ 400\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\ 605\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 121, 122, 252, 280$ .

### ACTION DU BOROHYDRURE DE POTASSIUM SUR LA DESCARBOMÉTHOXY DIHYDRO-6,7 TABERSONINE XIV

Le mode opératoire est le même que celui qui a été décrit pour l'action du borohydrure de potassium sur la descarbométhoxy tabersonine IV.

On obtient, avec un rendement de 76 %, un mélange qui est chromatographié sur 50 fois son poids d'alumine; on sépare ainsi deux produits : le premier élué par le benzène, le second par le mélange benzène-éther (8-2) :

1° Produit élué par le benzène : QUÉBRACHAMINE XVI : (Rdt. 36 %) La québrachamine est recristallisée deux fois dans l'acétone.  $F = 145^\circ$ .

$\alpha_D^{20} = +110^\circ \pm 5^\circ$  (Acétone,  $c = 1$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,44.10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda m\mu$  225,  $\log \epsilon$  4,44

Max.  $\lambda m\mu$  283,  $\log \epsilon$  3,85

Spectre I.R. : bande à  $3\ 400\text{ cm}^{-1}$ . Ce spectre est superposable au spectre I.R. d'un échantillon authentique de québrachamine.

Spectre de masse : pics à  $m/e = 124, 253, 254, 282$ .

Analyse pour  $C_{19}H_{26}N_2 = 282,41$

|         | C     | H    |
|---------|-------|------|
| calc. % | 80,80 | 9,28 |
| tr. %   | 80,39 | 9,58 |

2° Produit élué par le mélange benzène-éther (8-2) :

DESCARBOMÉTHOXY TÉTRAHYDROTABERSONINE XV :  
(Rdt. : 17 %)

La descarbométhoxy tétrahydrotabersonine est recristallisée deux fois dans l'acétone.

F = 113°.

$\alpha_D^{25} = + 5^\circ \pm 5^\circ$  (Ethanol, c = 0,5)

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre (c = 1,23.10<sup>-5</sup>) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  240, log  $\epsilon$  3,79

Max.  $\lambda_{m\mu}$  295, log  $\epsilon$  3,52

Spectre I.R. : bandes à 3 395 cm<sup>-1</sup>, 1 605 cm<sup>-1</sup>.

Spectre de masse : pics à m/e = 124, 254, 282.

Analyse pour C<sub>19</sub> H<sub>26</sub> N<sub>2</sub> = 282,41

|         |       |      |
|---------|-------|------|
|         | C     | H    |
| calc. % | 80,80 | 9,28 |
| tr, %   | 30,46 | 9,23 |

## HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DE LA DÉHYDROQUEBRACHAMINE VI

Le produit VI est hydrogéné catalytiquement, avec un rendement de 99 %, dans des conditions identiques à celles qui ont été employées pour l'hydrogénation catalytique de la tabersonine I, conduisant à un dérivé identifié à la québrachamine XVI par son point de fusion et ses spectres I.R. et de masse.

## HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DE LA DESCARBOMÉTHOXY DIHYDRO-2,3 TABERSONINE V

Dans des conditions également identiques à celles qui ont permis d'obtenir la dihydro-6,7 tabersonine XIII, le composé V a été hydrogéné avec un rendement de 97 %, fournissant un dérivé identifié à la descarbométhoxy tétrahydrotabersonine XV par son point de fusion et ses spectres I.R. et de masse.

## RÉDUCTION DE LA TABERSONINE I PAR L'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET LITHIUM

356 mg de tabersonine I sont dissous dans 13 ml d'un mé-

lange anhydre constitué par une partie de tétrahydrofuranne pour deux parties d'éther.

La solution est introduite dans un ballon très sec surmonté par un Soxhlet contenant 400 mg d'hydruure d'aluminium et lithium et par un réfrigérant avec garde de chlorure de calcium, et chauffée à reflux sur le bain-marie pendant six heures.

Après destruction du complexe par l'éther humide, la solution est acidifiée à  $\text{pH} = 3$  par addition d'acide chlorhydrique, puis la majeure partie des solvants est distillée sous vide.

La liqueur est alors additionnée de 10 g environ de sel de Seignette, puis alcalinisée au moyen de lessive de soude jusqu'à  $\text{pH} = 12$ . Le précipité formé est extrait par 80 puis 40 ml d'éther. La solution étherée, séchée et distillée, laisse un vernis peu coloré, pesant 292 mg.

Par chromatographie sur 15 g d'alumine, on sépare deux fractions : la première est éluee par le benzène, la seconde par le mélange benzène-éther (9-1).

1° Produit élué par le benzène : DIHYDRO-2,3 TABERSONANE VII.

Le dihydro-2,3 tabersonane (44 mg) cristallise dans l'éther.  $F = 165^\circ$ .

$\alpha_D^{25} = +37^\circ \pm 5^\circ$  (Chloroforme,  $c = 1$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,5 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  245,  $\log \epsilon$  3,80

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  3,38

Spectre I.R. : bandes à 3 350  $\text{cm}^{-1}$ , 1 610  $\text{cm}^{-1}$ , 740  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : pics à  $\delta = 0,60$  ppm, 0,90 ppm, 5,20-5,80 ppm, 6,40-7,30 ppm.

Spectre de masse : pics à  $m/e = 121, 122, 135, 144, 252, 294$ .

2° Produit élué par le mélange benzène-éther (9-1) :

DIHYDRO-2,3 TABERSONOL IX.

Le dihydro-2,3 tabersonol (83 mg) cristallise dans l'éther sous forme d'aiguilles.

$F = 187^\circ$ .

$\alpha_D^{25} = +81^\circ \pm 5^\circ$  (Ethanol,  $c = 0,135$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,09 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  245,  $\log \epsilon$  3,82

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  3,42

Spectre I.R. : forte bande à 3 340  $\text{cm}^{-1}$ , bandes à 1 610  $\text{cm}^{-1}$  et 758  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : pics à  $\delta = 0,60$  ppm, 5,3-5,7 ppm, 6,4-7,3 ppm.

Spectre de masse : pics à  $m/e = 121, 122, 144, 180, 252, 310$ .

Analyse pour  $C_{20}H_{26}ON_2 = 310,32$

|         | C     | H    |
|---------|-------|------|
| calc. % | 77,38 | 8,44 |
| tr. %   | 77,56 | 8,63 |

## ACÉTYLATION DU DIHYDRO-2,3 TABERSONOL : O,N (a) - DIACÉTYL DIHYDRO-2,3 TABERSONOL XI

12 mg de dihydro-2,3 tabersonol IX, dissous dans 2 ml d'anhydride acétique, son maintenu pendant deux heures en atmosphère d'azote sur le bain-marie bouillant, dans un matériel bien sec. Puis l'excès d'anhydride acétique est distillé sous vide; le résidu, pesant 15 mg, est sublimé à  $140^\circ$  sous 0,01 mm de mercure, fournissant 10 mg d'un produit cristallisé en longs prismes. Il peut être aussi cristallisé dans deux gouttes de méthanol.

$F = 195^\circ$ .

$\alpha_D^{20} = -165^\circ \pm 5^\circ$  (Chloroforme,  $c = 0,50$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 0,98 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max  $\lambda m\mu$  250,  $\log \epsilon$  4,07

Max.  $\lambda m\mu$  278,  $\log \epsilon$  3,47 (épaulement).

Spectre I.R. : bandes à  $1\,720\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,660\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,610\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,240\text{ cm}^{-1}$ ,  $758\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 121, 122, 144, 254, 293, 335, 394$ .

Analyse pour  $C_{24}H_{30}O_3N_2 = 394,50$  :

|         | C     | H    | O     | N    |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calc. % | 73,06 | 7,67 | 12,17 | 7,10 |
| Tr. %   | 72,90 | 7,70 | 12,20 | 7,20 |

## HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DU DIHYDRO-2,3 TABERSONANE VII : TÉTRAHYDROTABERSONANE VIII

Le tétrahydrotabersonane est obtenu par hydrogénation catalytique du dihydro-2,3 tabersonane VII, dans des conditions identiques à celles qui ont été décrites pour l'hydrogénation de la tabersonine I. Le rendement est de 98 %.

$\alpha_D^{21} = -15^\circ \pm 5^\circ$  (Chloroforme,  $c = 1$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,11 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  245,  $\log \epsilon$  3,82

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  3,36

Spectre I.R. : bandes à  $3\,350\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,610\text{ cm}^{-1}$ ,  $742\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 124, 254, 296$ .

## HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DU DIHYDRO-2,3 TABERSONOL IX : TÉTRAHYDROTABERSONOL X

Le tétrahydrotabersonol X se prépare, à partir du dihydro-2,3 tabersonol IX, par hydrogénation catalytique, selon le même mode de préparation que celui qui a été suivi pour obtenir la dihydro-6,7 tabersonine XIII à partir de la tabersonine I. Le rendement est de 97 %.

Le tétrahydrotabersonol cristallise dans l'éther.

$F = 135^\circ$ .

$\alpha_D^{21} = +5^\circ \pm 5^\circ$  (Chloroforme,  $c = 0,33$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,32 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  245,  $\log \epsilon$  3,87

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  3,40

Spectre I.R. : bandes à  $3\,340\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,612\text{ cm}^{-1}$ ,  $746\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : pics à  $\delta = 0,58\text{ ppm}$ ,  $6,4\text{--}7,3\text{ ppm}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 124, 144, 182, 254, 312$ .

Analyse pour  $C_{20}H_{28}ON_2 = 312, 44$  :

|         | C     | H    | O    | N    |
|---------|-------|------|------|------|
| Calc. % | 76,88 | 9,03 | 5,12 | 8,97 |
| Tr. %   | 76,88 | 8,70 | 4,85 | 9,57 |

## ACÉTYLATION DU TÉTRAHYDROTABERSONOL X : O,N (a) - DIACÉTYL TÉTRAHYDROTABERSONOL XII

Il est préparé à partir du tétrahydrotabersonol X selon le mode suivi pour l'obtention du O,N (a) - diacétyl dihydro-2,3 tabersonol XI à partir du dihydro-2,3 tabersonol IX. Le rendement est de 87 %.

Le produit formé, distillé à  $220^\circ$  sous 0,01 mm de mercure,

cristallise directement dans quelques gouttes d'acétone; il se présente sous forme de longues aiguilles blanches.

$F = 197^{\circ}$ .

$\alpha_D^{21} = -21^{\circ} \pm 5^{\circ}$  (Ethanol,  $c = 0,33$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,16 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  250,  $\log \epsilon$  4,08

Max.  $\lambda_{m\mu}$  278,  $\log \epsilon$  3,58 (épaulement).

Spectre I.R. : bandes à  $1\,720\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,660\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,610\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,242\text{ cm}^{-1}$ ,  $756\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 124, 164, 292, 306, 336, 396$ .

Analyse pour  $C_{24}H_{32}O_3N_2 = 396,51$  :

|         | C     | H    |
|---------|-------|------|
| Calc. % | 72,69 | 8,13 |
| Tr. %   | 73,07 | 8,18 |

## HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DU O,N (a) - DIACÉTYL DIHYDRO-2,3 TABERSONOL XI :

### O,N (a) - DIACÉTYL TETRAHYDROTABERSONOL XII

Le produit XII peut être préparé à partir du dérivé XI, avec un rendement de 99 %, dans les conditions utilisées pour l'hydrogénation catalytique de la tabersonine I.

## RÉDUCTION DE LA DIHYDRO 6,7 TABERSONINE XIII PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM ET LITHIUM :

### TÉTRAHYDROTABERSONANE VIII ET TÉTRAHYDROTABERSONOL X

La dihydro-6,7 tabersonine est réduite par l'hydrure double d'aluminium et lithium dans des conditions identiques à celles qui ont été employées pour la réduction de la tabersonine I. Le rendement en produit brut est de 6 %.

Par chromatographie sur 30 fois le poids d'alumine, on élue successivement : par le benzène, un dérivé (22 %) identifié au tétrahydrotabersonane VIII par ses spectres I.R. et de masse ainsi que son pouvoir rotatoire; et par le mélange benzène-éther (4-1) un dérivé (49 %) identifié au tétrahydrotabersonol X par son point de fusion, son pouvoir rotatoire et ses spectres I.R. et de masse.

## II. — ALCALOÏDES DU VINCA MINOR L.

### ISOLEMENT DES ALCALOÏDES

4 kilos de poudre fine de feuilles de *Vinca minor* L. sont humectés par 2 litres d'ammoniaque à 10 %, puis, après 48 heures de contact, lixiviés lentement par de l'éther (35 litres), jusqu'à ce que l'effluent ne donne plus qu'un faible louche au réactif de Meyer.

La solution étherée recueillie est épuisée successivement par 2 litres, 1 litre et 2 fois 0,5 litres d'acide chlorhydrique à 3 %.

Les solutions de chlorhydrates d'alcaloïdes sont réunies et alcalinisées par de l'ammoniaque pure, jusqu'à réaction alcaline. Les alcaloïdes sont extraits par 2 litres, 1 litre et 0,5 litre d'éther.

La solution étherée, rouge, est séparée par décantation et séchée sur sulfate de sodium. L'éther est distillée jusqu'à obtention d'un volume de 500 ml. Des cristaux précipitent et sont séparés par filtration (1,613 g).

A. Ces cristaux, mis en solution benzénique, sont chromatographiés sur 100 fois leur poids d'alumine Merck d'activité 1. Le benzène élue successivement :

- 806 mg de produit qui cristallise en prismes dans l'acétone;  
F = 232° (microscope Kôfler),  
F = 274° (bloc Maquenne) = vincamine.
- 159 mg de produit qui cristallise en aiguilles dans l'acétone;  
F = 209-210° (microscope Kôfler),  
F = 232° (bloc Maquenne) = vincine.

(Souvent, une première chromatographie ne suffit pas à séparer complètement la vincamine et la vincine, et conduit, après quelques fractions constituées par de la vincamine pure, à un mélange dont le point de fusion est intermédiaire entre ceux des deux alcaloïdes et dont le spectre I.R. résulte de la sommation des deux spectres, enfin à des fractions constituées par de la vincamine pure. Les fractions intermédiaires, qui peuvent représenter la moitié du poids des alcaloïdes, sont alors soumises à une nouvelle chromatographie).

B. Le filtrat étheré est distillé jusqu'à siccité. On obtient 17,180 g d'une laque rouge, qui est épuisée par un litre de cyclohexane, à reflux.

La solution cyclohexanique, privée, par filtration, de la

partie insoluble dans ce solvant (5,220 g) est concentrée jusqu'à obtention d'un volume de 0,5 litre et chromatographiée sur 350 g d'alumine Merck d'activité 1 :

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

| Eluant                   | N°<br>des<br>fract. | Poids<br>total<br>des<br>fract. | Composition<br>des fractions                                                                         |
|--------------------------|---------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cyclohexane .....        | 1-3                 | 0,120                           | (Non alcaloïdique)                                                                                   |
| Cyclohexane-benzène 10 % | 4-5                 | 0,090                           | Substances alcaloïdiques<br>thermolabiles et oxyda-<br>bles à l'air                                  |
| Cyclohexane-benzène 25 % | 6-10                | 0,171                           | Minovine<br>+ minovincine                                                                            |
| Cyclohexane-benzène 50 % | 11-18               | 2,804                           | minovine<br>+ minovincine<br>+ méthoxy - minovin-<br>cine<br>+ (—) vincadiformine                    |
| Benzène .....            | 19-20               | 0,202                           | méthoxy - minovin-<br>cine<br>+ (—) vincadiformine<br>+ minovincinine                                |
| Benzène-éther 1 % .....  | 21-22               | 0,149                           | (—) vincadiformine<br>+ minovincinine                                                                |
| Benzène-éther 2 % .....  | 23-24               | 0,205                           | minovincinine<br>+ vincamine                                                                         |
| Benzène-éther 5 % .....  | 25-26               | 0,386                           | minovincinine<br>+ vincamine<br>+ vincine                                                            |
| Benzène-éther 10 % ..... | 27-29               | 0,326                           | »                                                                                                    |
| Benzène-éther 20 % ..... | 30-33               | 2,802                           | Substances colorées en<br>rouge, très oxydables,<br>non homogènes en chro-<br>matographie sur plaque |
| Benzène-éther 50 % ..... | 34-36               | 2,010                           | »                                                                                                    |
| Éther .....              | 37-38               | 0,909                           | »                                                                                                    |
| Méthanol .....           | 39-42               | 0,221                           | »                                                                                                    |

(\*) Chacune de ces fractions a un volume de 400 ml.

Chaque fraction a été soumise à une chromatographie sur plaque de kieselgel G préparative; le Rf et le poids des alcaloïdes qui ont pu être séparés de cette façon sont indiqués dans le tableau suivant :

| Solvant                                             | Fract. | Alcaloïdes séparés  | Rf.  | Poids<br>(en g) |
|-----------------------------------------------------|--------|---------------------|------|-----------------|
| Benzène-acétate d'éthyle<br>(3-1) .....             | 6-18   | minovine            | 0,8  | 0,112           |
|                                                     |        | minovincine         | 0,6  | 1,657           |
|                                                     |        | méthoxy-minovincine | 0,4  | 0,008           |
|                                                     |        | (—) vincadifformine | 0,3  | traces          |
| Benzène-acétate d'éthyle<br>(1-1) .....             | 19-20  | méthoxy-minovincine | 0,95 | 0,025           |
|                                                     |        | (—) vincadifformine | 0,8  | 0,009           |
|                                                     |        | minovincinine       | 0,2  | 0,072           |
| Benzène-acétate d'éthyle<br>(2-3) .....             | 21-22  | (—) vincadifformine | 0,98 | 0,025           |
|                                                     |        | minovincinine       | 0,7  | 0,102           |
| Benzène-acétate d'éthyle<br>méthanol (50-49-1)..... | 23-29  | minovincinine       | 0,98 | 0,159           |
|                                                     |        | vincamine           | 0,3  | 0,241           |
|                                                     |        | vincine             | 0,2  | 0,152           |

Rendements pour la totalité des bases extraites du *Vinca minor* L. :

|                           |             |
|---------------------------|-------------|
| Minovine .....            | 0,028 g/kg. |
| Minovincine .....         | 0,414 —     |
| Méthoxy-minovincine.....  | 0,008 —     |
| (—) Vincadifformine ..... | 0,008 —     |
| Minovincinine .....       | 0,080 —     |
| Vincamine .....           | 0,262 —     |
| Vincine .....             | 0,077 —     |

# STRUCTURE DES ALCALOÏDES

## 1° ALCALOÏDES DU GROUPE DE L'ÉBURNAMINE

### 1. — VINCAMINE

#### VINCAMINE BASE I

La vincamine se présente sous forme de petits prismes denses; elle est recristallisée dans l'acétone.

$F = 232^\circ$  (microscope Kôfler). La vincamine subit un changement de forme cristalline vers  $190-220^\circ$  : les prismes se transformant en prismes plus petits.

$F = 274^\circ$  (bloc Maquenne).

$\alpha_{\frac{20}{D}} = + 42^\circ \pm 3^\circ$  (Pyridine,  $c = 1$ ).

$\alpha_{\frac{20}{D}} = - 5^\circ \pm 5^\circ$  (Chloroforme,  $c = 1$ ).

Spectre U.V. ( $c = 0,92.10^{-5}$ ) :

1° Dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda m\mu$  225,  $\log \epsilon$  4,14

Max.  $\lambda m\mu$  278,  $\log \epsilon$  3,61

2° Dans la potasse éthanolique N :

Max.  $\lambda m\mu$  230,  $\log \epsilon$  4,12

Max.  $\lambda m\mu$  278,  $\log \epsilon$  3,78

3° Dans l'acide chlorhydrique 5,5 N après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda m\mu$  223,  $\log \epsilon$  4,10

Max.  $\lambda m\mu$  270,  $\log \epsilon$  3,55

Max.  $\lambda m\mu$  355,  $\log \epsilon$  3,17

4° Dans l'acide chlorhydrique 11 N après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda m\mu$  233,  $\log \epsilon$  3,95

Max.  $\lambda m\mu$  274,  $\log \epsilon$  3,93

Max.  $\lambda m\mu$  317,  $\log \epsilon$  3,84

Max.  $\lambda m\mu$  360,  $\log \epsilon$  3,85

Spectre I.R. : bandes à  $3\ 050\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\ 740\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\ 600\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : triplet à  $\delta = 0,9\text{ ppm}$  ( $J = 7\text{ cps}$ ), pics à  $\delta = 3,62\text{ ppm}$ ,  $3,91\text{ ppm}$ ,  $4,62\text{ ppm}$ ,  $7-7,2\text{ ppm}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 224, 252, 267, 284, 294, 295, 339, 354$ .

Analyse pour  $C_{21}H_{26}O_3N_2 = 354, 43$  :

|         | C     | H    | O     | N    |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calc. % | 71,16 | 7,39 | 13,54 | 7,90 |
| Tr. %   | 71,49 | 7,52 | 13,20 | 7,79 |

## APOVINCAMINE IV

140 mg de vincamine sont dissous dans 5 ml d'acide chlorhydrique 11 N et abandonnés 4 heures à l'obscurité à la température de la pièce. Puis la solution est additionnée de 20 ml d'eau distillée, de 10 g environ de glace et alcalinisée par de la lessive de soude concentrée.

On extrait par 50 puis 30 ml d'éther qui est ensuite lavé, séché sur sulfate de sodium et distillé. Le résidu brut obtenu pèse 62 mg.

Il est chromatographié sur 2 g d'alumine; le benzène élue successivement 47 mg d'apovincamine, puis 7 mg de vincamine.

L'apovincamine cristallise dans l'éther en petits prismes denses.

$F = 161^\circ$ .

$\alpha_D^{21} = + 202^\circ \pm 5^\circ$  (Pyridine,  $c = 0,5$ ).

Spectre U.V. ( $c = 1,26 \cdot 10^{-1}$ ) :

1° Dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  230,  $\log \epsilon$  4,44

Max.  $\lambda_{m\mu}$  275,  $\log \epsilon$  4,02

Max.  $\lambda_{m\mu}$  315,  $\log \epsilon$  3,78

2° Dans la potasse éthanolique N :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  230,  $\log \epsilon$  4,30

Max.  $\lambda_{m\mu}$  270,  $\log \epsilon$  4,04

Max.  $\lambda_{m\mu}$  313,  $\log \epsilon$  3,81

3° Dans l'acide chlorhydrique 11 N, après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  225,  $\log \epsilon$  3,72

Max.  $\lambda_{m\mu}$  272,  $\log \epsilon$  3,84

Max.  $\lambda_{m\mu}$  315,  $\log \epsilon$  3,55

Spectre I.R. : bandes à  $1\,720\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,640\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,600\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : signaux à  $\delta = 1,01\text{ ppm}$ , pics à  $\delta = 3,92\text{ ppm}$ ,  $4,23\text{ ppm}$ ,  $6,18\text{ ppm}$ ,  $7-7,25\text{ ppm}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 251, 264, 266, 307, 308, 336$ .

Analyse pour  $C_{21}H_{24}O_2N_2 = 336,42$

|         | C     | H    |
|---------|-------|------|
| Calc. % | 74,97 | 7,19 |
| Tr. %   | 74,78 | 7,56 |

## RÉDUCTION DE LA VINCAMINE PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM ET LITHIUM : EBURNAMONINE III

147 mg de vincamine sont dissous dans 50 ml de tétrahydrofuranne parfaitement anhydre, en chauffant le mélange sur le bain-marie bouillant, à reflux, pendant 30 minutes; la solution est alors additionnée de 130 mg d'hydrure d'aluminium et lithium, puis chauffée à nouveau à reflux pendant 4 heures.

Après refroidissement et destruction du complexe par l'éther humide, puis acidification à  $\text{pH} = 3$  par l'acide chlorhydrique, les solvants organiques sont distillés sous pression réduite.

La liqueur est alors additionnée de 5 g environ de sel de Seignette, puis alcalinisée jusqu'à  $\text{pH} = 12$  au moyen de lessive de soude; le précipité formé est extrait par 50 puis 30 ml d'éther. La solution étherée, séchée sur sulfate de sodium, fournit, après distillation de l'éther, une huile incolore, pesant 123 mg.

Cette huile, en solution dans le benzène, est chromatographiée sur 4 g d'alumine. Le benzène élue d'abord un mélange de produits (donnant plusieurs taches par chromatographie sur plaque), puis une fraction de 33 mg, encore impure. Cette fraction est à nouveau chromatographiée sur 200 fois son poids d'alumine, et le benzène élue 21 mg de produit pur, qui est cristallisé dans l'acétone, à deux reprises.

$F = 173^\circ$ .

$\alpha_D^{20} = -90^\circ \pm 5^\circ$  (Chloroforme,  $c = 0,50$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,09 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  240,  $\log \epsilon$  4,27

Max.  $\lambda_{m\mu}$  265,  $\log \epsilon$  4,02

Max.  $\lambda_{m\mu}$  295,  $\log \epsilon$  3,72

Spectre I.R. : bandes à  $1\,670\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,620\text{ cm}^{-1}$ ,  $742\text{ cm}^{-1}$ .

Ce spectre est superposable à celui d'un échantillon authentique d'éburnamonine.

Spectre de masse : pics à  $m/e = 224, 237, 265, 294$ . Ce spectre est également superposable au spectre de masse d'un échantillon authentique d'éburnamonine.

Analyse pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2 = 294,38$  :

|         | C     | H    | O    | N    |
|---------|-------|------|------|------|
| Calc. % | 77,52 | 7,53 | 5,44 | 9,52 |
| Tr. %   | 77,24 | 7,73 | 5,69 | 9,34 |

## 2. — VINCINE

### VINCINE BASE I

La vincine se présente sous forme de longues aiguilles blanches; elle est recristallisée dans l'acétone.

$F = 210^\circ$  (microscope Kôfler).

$F = 232^\circ$  (bloc Maquenne).

$\alpha_D = +39^\circ \pm 5^\circ$  (Pyridine,  $c = 0,5$ ).

$\alpha_D = -10^\circ \pm 5^\circ$  (Chloroforme,  $c = 1$ ).

Spectre U.V. ( $c = 1,21 \cdot 10^{-5}$ ) :

1° Dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  230,  $\log \epsilon$  4,51

Max.  $\lambda_{m\mu}$  270,  $\log \epsilon$  3,89

Max.  $\lambda_{m\mu}$  295,  $\log \epsilon$  3,76

2° Dans la potasse éthanolique N :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  232,  $\log \epsilon$  4,54

Max.  $\lambda_{m\mu}$  272,  $\log \epsilon$  4,31

3° Dans l'acide chlorhydrique 5,5 N, après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  225,  $\log \epsilon$  4,12

Max.  $\lambda_{m\mu}$  270,  $\log \epsilon$  3,55

Max.  $\lambda_{m\mu}$  290,  $\log \epsilon$  3,41

4° Dans l'acide chlorhydrique 11 N, après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  220,  $\log \epsilon$  3,81

Max.  $\lambda_{m\mu}$  280,  $\log \epsilon$  3,68

Max.  $\lambda_{m\mu}$  390,  $\log \epsilon$  3,77

Spectre I.R. : bandes à  $2\,950\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,735\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,625\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,570\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : triplet à  $\delta = 0,9\text{ ppm}$  ( $J = 7\text{ cps}$ ), pics à  $\delta = 3,82\text{ ppm}$ ,  $3,84\text{ ppm}$ ,  $6,6\text{--}6,9\text{ ppm}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 254, 262, 297, 314, 324, 325, 369, 384$ .

$\text{OCH}_3$  : calc.  $\%$  (pour 2  $\text{OCH}_3$ ) : 16,14

tr.  $\%$  : 14,6

$\text{CCH}_3$  : calc.  $\%$  : 3,90

tr.  $\%$  : 2,46

$\text{NCH}_3$  : calc.  $\%$  : 0

tr.  $\%$  : 0

Analyse pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{N}_2 = 384,46$  :

|            | C     | H    | O     | N    |
|------------|-------|------|-------|------|
| Calc. $\%$ | 68,75 | 7,35 | 16,61 | 7,29 |
| Tr. $\%$   | 68,56 | 7,53 | 16,75 | 7,16 |

## APOVINCINE

Le mode opératoire est le même que celui qui a été suivi pour préparer l'apovincamine à partir de la vincamine. 85 mg de vincine fournissent un résidu brut de 41 mg. Celui-ci est soumis à une chromatographie sur 30 fois son poids d'alumine; le benzène élue successivement : 24 mg d'apovincine, sous forme d'une huile incolore, puis 12 mg de vincine.

$\alpha_D^{21} = + 73^\circ$  (Pyridine,  $c = 0,6$ ).

Spectre U.V. ( $c = 1,35 \cdot 10^{-5}$ ) :

1° Dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  228,  $\log \epsilon$  4,32

Max.  $\lambda_{m\mu}$  281,  $\log \epsilon$  3,91

2° Dans la potasse éthanolique N :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  236,  $\log \epsilon$  4,30

Max.  $\lambda_{m\mu}$  282,  $\log \epsilon$  4,02

Max.  $\lambda_{m\mu}$  328,  $\log \epsilon$  3,34

3° Dans l'acide chlorhydrique 11 N :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  226,  $\log \epsilon$  3,80

Max.  $\lambda_{m\mu}$  282,  $\log \epsilon$  3,75

Max.  $\lambda_{m\mu}$  318,  $\log \epsilon$  3,30 (épaulement).

Spectre I.R. : bandes à  $1\,720\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,635\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,610\text{ cm}^{-1}$ ,  $758\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : signaux à  $\delta = 1\text{ ppm}$ , pics à  $\delta = 3,82\text{ ppm}$ ,  $3,97\text{ ppm}$ ,  $4,16\text{ ppm}$ ,  $6,15\text{ ppm}$ ,  $6,75\text{--}6,96\text{ ppm}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 281, 294, 296, 337, 338, 366$ .

Analyse pour  $C_{22}H_{26}O_3N_2 = 366,44$  :

|         | C     | H    | O     | N    |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calc. % | 72,10 | 7,15 | 13,10 | 7,65 |
| Tr. %   | 72,13 | 7,20 | 12,75 | 7,92 |

**2° ALCALOÏDES A CHROMOPHORE**  
**CARBOMÉTHOXY  $\alpha$  METHYLÈNE INDOLINE :**

**1. (—) VINCADIFFORMINE : (pour mémoire),**

**2. — MINOVINCINE ET MINOVINCININE**  
**CHLORHYDRATE DE MINOVINCINE**

104 mg de minovincine base sont dissous dans le minimum d'acétone et additionnés d'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 3, puis abandonnés à la glacière. On recueille 52 mg de petits cristaux qui sont recristallisés deux fois dans l'acétone; on obtient ainsi 19 mg de chlorhydrate de minovincine très pur.

F = 192°.

$\alpha_D^{23} = -480^\circ \pm 5^\circ$  (Ethanol, c = 0,50)

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre : c =  $1,33 \cdot 10^{-5}$  :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  230, log  $\epsilon$  4,01

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300, log  $\epsilon$  3,94

Max.  $\lambda_{m\mu}$  328, log  $\epsilon$  4,16

Spectre I.R. : bandes à 3 400  $\text{cm}^{-1}$ , 1 790  $\text{cm}^{-1}$ , 1 660  $\text{cm}^{-1}$ , 1 620  $\text{cm}^{-1}$ , 1 560  $\text{cm}^{-1}$ , 755  $\text{cm}^{-1}$ .

Analyse pour le monochlorhydrate  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ , HCl :

Calc. % : Cl 9,11

Tr. % : 9,03

**MINOVINCINE BASE I**

La minovincine base se présente sous forme d'un vernis translucide et n'a pu, jusqu'ici, être obtenue à l'état cristallisé.

$\alpha_D^{23} = -504^\circ \pm 5^\circ$  (Ethanol, c = 0,50).

Spectre U.V. (c =  $1,27 \cdot 10^{-5}$ ) :

1° Dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  230, log  $\epsilon$  3,99

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300, log  $\epsilon$  3,96

Max.  $\lambda_{m\mu}$  328, log  $\epsilon$  4,14

2° Dans la potasse éthanolique N :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  230, log  $\epsilon$  4,00

Max.  $\lambda_{m\mu}$  290, log  $\epsilon$  4,05

Max.  $\lambda_{m\mu}$  325, log  $\epsilon$  4,12

3° Dans l'acide chlorhydrique 11 N; après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  250, log  $\epsilon$  4,41

Max.  $\lambda m\mu$  325,  $\log \epsilon$  3,89

Spectre I.R. : bandes à 3 480  $\text{cm}^{-1}$ , 1 790  $\text{cm}^{-1}$ , 1 660  $\text{cm}^{-1}$ , 1 620  $\text{cm}^{-1}$ , 1 560  $\text{cm}^{-1}$ , 745  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : pics à  $\delta$  = 1,87 ppm, 3,78 ppm, 6,7-7,4 ppm, 8,99 ppm.

Spectre de masse : pics à  $m/e$  = 138, 214, 352.

Analyse pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$  = 352,42 :

|         | C     | H    | O     | N    |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calc. % | 71,57 | 6,86 | 13,62 | 7,95 |
| Tr. %   | 71,59 | 7,04 | 13,23 | 8,14 |

La minovincine donne avec l'acide nitrique une coloration vert émeraude fugace.

## MINOVINCININE BASE VI

La minovincinine base est un vernis incolore qui n'a pu, jusqu'à présent, être obtenu cristallisé.

$\alpha_D^{25} = -418^\circ \pm 5^\circ$  (Ethanol,  $c = 1$ ).

Spectre U.V. ( $c = 1,1 \cdot 10^{-5}$ ) :

1° Dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda m\mu$  225,  $\log \epsilon$  4,02

Max.  $\lambda m\mu$  297,  $\log \epsilon$  4,00

Max.  $\lambda m\mu$  328,  $\log \epsilon$  4,09

2° Dans la potasse éthanolique N :

Max.  $\lambda m\mu$  233,  $\log \epsilon$  3,98

Max.  $\lambda m\mu$  300,  $\log \epsilon$  4,02

Max.  $\lambda m\mu$  328,  $\log \epsilon$  4,12

3° Dans l'acide chlorhydrique 11 N, après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda m\mu$  237,  $\log \epsilon$  4,15

Max.  $\lambda m\mu$  298,  $\log \epsilon$  3,98

Spectre I.R. : bandes à 3 480  $\text{cm}^{-1}$ , 1 660  $\text{cm}^{-1}$ , 1 615  $\text{cm}^{-1}$ , 750  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : doublet à  $\delta$  = 0,90 ppm ( $J = 7$  cps), pics à  $\delta$  = 3,73 ppm, 6,6-7,3 ppm, 8,85 ppm.

Spectre de masse : pics à  $m/e$  = 122, 140, 252, 336, 354.

Analyse pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$  = 354,43 :

|         | C     | H    | O     | N    |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calc. % | 71,16 | 7,39 | 13,54 | 7,90 |
| Tr. %   | 70,56 | 7,10 | 13,35 | 8,04 |

Le minovincinine donne avec l'acide nitrique une coloration verte fugace.

## HYDROLYSE ACIDE DE LA MINOVINCINE : DESCARBOMÉTHOXY-MINOVINCINE II

Le mode opératoire est le même que celui qui a été observé pour l'hydrolyse acide de la tabersonine. 160 mg de minovincine ont fourni 84 mg de produit qui cristallise dans l'éther. Après recristallisation, on obtient 59 mg de petites aiguilles blanches.

$F = 176^{\circ}$ .

$\alpha_D^{23} = + 52^{\circ} \pm 5^{\circ}$  (Ethanol,  $c = 1,2$ ).

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,41 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  240,  $\log \epsilon$  3,80

Max.  $\lambda_{m\mu}$  290,  $\log \epsilon$  3,39

Spectre I.R. : bandes à  $1\,690\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,600\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 109, 149, 252, 294$ .

## RÉDUCTION DE LA MINOVINCINE PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM ET LITHIUM

121 mg de minovincine sont dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre; la solution est additionnée de 150 mg d'hydrure d'aluminium et lithium et chauffée à reflux 8 heures.

Après destruction du complexe par affusion d'éther humide et acidification à  $\text{pH} = 3$  par addition d'acide chlorhydrique, les solvants organiques sont distillés sous pression réduite.

On ajoute 10 g environ de sel de Seignette, alcalinise au moyen de la lessive de soude et extrait le précipité par 100 puis 50 ml d'éther: la solution étherée est lavée et séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis distillée. On obtient 59 mg d'un vernis translucide qui est hétérogène en chromatographie en couche mince.

Le vernis ainsi obtenu est dissous dans 1 ml de chloroforme puis chromatographié sur plaque de kieselgel G préparative (éluant : benzène-acétate d'éthyle 4-6). On sépare ainsi successivement le dihydrominovincininane III et le dihydrominovincininol IV.

#### 1° DIHYDROMINOVINCININOL IV

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,20 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  247,  $\log \epsilon$  3,84

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  3,42

Spectre I.R. : bandes à  $1\,600\text{ cm}^{-1}$ ,  $740\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 124, 140, 180, 270, 312$ .

#### 1° DIHYDROMINOVINCININANE III

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,12 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  245,  $\log \epsilon$  3,83

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  3,46

Spectre I.R. : bandes à  $3\,300\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,600\text{ cm}^{-1}$ ,  $740\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 140, 180, 198, 270, 310, 328$ .

Analyse pour  $C_{20}H_{28}O_2N_2 = 328,44$  :

|         | C     | H    | O    | N    |
|---------|-------|------|------|------|
| Calc. % | 73,13 | 8,59 | 9,74 | 8,53 |
| Tr. %   | 73,47 | 8,35 | 9,65 | 8,53 |

### RÉACTION DE WOLFF-KISHNER A FROID SUR LA MINOVINCINE

398 mg de minovincine sont dissous dans 20 ml d'éthanol redistillé et additionnés de 4 ml d'hydrate d'hydrazine. La solution est portée 8 heures à reflux sur le bain-marie. On ajoute alors 100 ml d'eau, on distille l'alcool puis on extrait par 100 puis 50 ml de chloroforme qui est lavé, séché sur sulfate de sodium et distillé.

Le résidu obtenu pèse 384 mg. Il est additionné de 5 ml de diméthyl sulfoxide (préparé anhydre par distillation avec le quart de son poids de benzène et élimination du premier tiers du distillat).

On prépare également une solution de tertibutylate de potassium fraîchement sublimé dans 8 ml de diméthyl sulfoxide anhydre, à laquelle on ajoute la solution d'hydrazone par petites fractions en 30 minutes. Un dégagement d'azote se produit.

On ajoute alors 100 ml d'eau et on extrait au chlorure de méthylène. La liqueur obtenue est lavée à l'eau à plusieurs reprises, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre et distillée.

Le résidu obtenu (251 mg) est chromatographié sur plaque

de kieselgel G préparative (éluant : benzène-acétate d'éthyle 7-3) : on élue en tête un produit (7 mg) dont les spectres U.V. et I.R. sont superposables à ceux de la vincadifformine V.

## PRÉPARATION DE LA MINOVICININE A PARTIR DE LA MINOVINCINE

209 mg de minovincine sont dissous dans 20 ml d'éthanol redistillé puis additionnés de 1,05 g de borohydrure de potassium. Le mélange est abandonné 36 heures à la température du laboratoire.

On noie à l'eau, l'éthanol est distillé; la solution est ensuite acidifiée par addition d'acide chlorhydrique jusqu'à  $\text{pH} = 3$  puis alcalinisée par de l'ammoniaque. On extrait par 50 puis 30 ml d'éther le précipité qui s'est formé; la solution étherée est ensuite lavée et séchée sur sulfate de sodium anhydre puis distillée. On obtient ainsi 189 mg d'un mélange dont on sépare, par chromatographie préparative sur plaque de kieselgel G (éluant : benzène-acétate d'éthyle 5-5) 62 mg d'un produit qui présente des spectres U.V., I.R. et de masse superposables à ceux de la minovincinine VI, ainsi que le même pouvoir rotatoire.

## ACÉTYLATION DE LA MINOVINCININE : O-ACÉTYL MINOVINCININE VII

Dans un matériel bien sec, 51 mg de minovincine sont dissous dans 2 ml de pyridine anhydre et additionnés de 5 ml d'anhydride acétique. La solution est maintenue 5 heures sur le bain-marie bouillant, en atmosphère d'azote. Puis les solvants sont éliminés par distillation sous pression réduite.

Le résidu de 55 mg est dissous dans 0,5 ml de chloroforme et chromatographié sur plaque de kieselgel G préparative (éluant : benzène-acétate d'éthyle 5-4). On élue au moyen du chloroforme 39 mg de dérivé acétylé de la minovincinine.

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,15 \cdot 10^{-5}$ )

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  225,  $\log \epsilon$  4,03

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  298,  $\log \epsilon$  3,97

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  328,  $\log \epsilon$  4,08

Spectre I.R. : bandes à  $3\,400\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,720\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,660\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,600\text{ cm}^{-1}$ ,  $1\,240\text{ cm}^{-1}$ ,  $760\text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : pics à  $m/e = 122, 182, 396$ .

Analyse pour  $C_{23}H_{28}O_4N_2 = 396,47$  :

|         | C     | H    | O     | N    |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calc. % | 69,67 | 7,12 | 16,14 | 7,07 |
| Tr. %   | 69,70 | 7,00 | 15,31 | 6,99 |

## TOSYLATION DE LA MINOVINCININE ET RÉDUCTION PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM ET LITHIUM

115 mg de minovincinine sont dissous dans 10 ml de pyridine anhydre et additionnés de 300 mg de chlorure de tosylé recristallisé dans le mélange chloroforme-éther de pétrole. La solution prend rapidement une coloration rouge vif; elle est abandonnée 36 heures à la température du laboratoire.

On ajoute alors à cette solution 200 ml d'eau ammoniacale au 1/4 puis on extrait le précipité formé par 100 puis 50 ml de chloroforme qui est ensuite lavé, séché sur sulfate de sodium et distillé.

Le résidu brut obtenu (87 mg) est alors réduit par l'hydrure d'aluminium et lithium selon la même technique que celle qui a été décrite à propos de la réduction de la minovincine. De la même façon, on sépare successivement deux produits : le premier (VIII) (5 mg) présente des spectres U.V., I.R. et de masse superposables à ceux du tétrahydrotabersonane, tandis que le second (IX) (4 mg) possède des spectres U.V., I.R. et de masse identiques à ceux du tétrahydrotabersonol, ainsi que le même point de fusion.

### 3° MÉTHOXY-16 MINOVICINE :

#### MÉTHOXY-16 MINOVINCINE BASE I

La méthoxy-16 minovincine se présente sous forme d'un vernis incolore; elle n'a pu, jusqu'ici, être obtenue cristallisée.

$\alpha_D^{25} = -414^\circ \pm 5^\circ$  (Ethanol,  $c = 0,30$ ).

Spectre U.V. ( $c = 1,08.10^{-5}$ ) :

1° Dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  230,  $\log \epsilon$  4,05

Max.  $\lambda_{m\mu}$  250,  $\log \epsilon$  4,03

Max.  $\lambda_{m\mu}$  325,  $\log \epsilon$  4,14

2° Dans la potasse éthanolique N :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  240,  $\log \epsilon$  4,19

Max.  $\lambda_{m\mu}$  325,  $\log \epsilon$  3,63

3° Dans l'acide chlorhydrique 11 N, après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  255,  $\log \epsilon$  4,74

Max.  $\lambda_{m\mu}$  335,  $\log \epsilon$  4,02

Spectre I.R. : bandes à 1 680  $\text{cm}^{-1}$ , 1665  $\text{cm}^{-1}$ , 1 595  $\text{cm}^{-1}$  758  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : pics à  $\delta$  = 1,87 ppm, 3,78 ppm, 6,3-7,3 ppm, 8,89 ppm.

Spectre de masse : pics à  $m/e$  = 138, 244, 281, 382.

Analyse pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$  = 382,44 :

|         | C     | H    |
|---------|-------|------|
| Calc. % | 69,09 | 6,85 |
| Tr. %   | 69,17 | 7,07 |

La méthoxy-16 minovincine donne avec l'acide nitrique une coloration verte, virant rapidement au gris-mauve.

## RÉDUCTION DE LA MÉTHOXY-16 MINOVINCINE PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM ET LITHIUM

La méthoxy-16 minovincine est réduite selon le protocole opératoire déjà observé pour la réduction de la minovincine par l'hydrure d'aluminium et lithium. On obtient, avec un rendement de 61 %, un produit brut dont on sépare un diol de la même façon que celle qui était employée pour traiter le produit brut de réduction de la minovincine.

Spectre U.V. dans l'éthanol en milieu neutre ( $c = 1,17 \cdot 10^{-5}$ ) :

Max.  $\lambda_{m\mu}$  225,  $\log \epsilon$  3,98

Max.  $\lambda_{m\mu}$  250,  $\log \epsilon$  3,65 (épaulement).

Max.  $\lambda_{m\mu}$  300,  $\log \epsilon$  3,52

Analyse pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$  = 356,45 :

|         | C     | H    | O     | N    |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calc. % | 70,76 | 7,92 | 13,47 | 7,86 |
| Tr. %   | 71,62 | 7,92 | 12,79 | 7,67 |

## 4. — MINOVINE MINOVINE BASE I

La minovine n'a pu être préparée à l'état cristallisé et se présente sous l'aspect d'un vernis incolore.

$\alpha_{\text{D}}^{21} = 0^\circ$  (Chloroforme).

$\alpha_{\text{D}}^{21} = 0^\circ$  (Ethanol).

$\alpha_{\text{D}}^{21} = 0^\circ$  (Méthanol).

$\alpha_{\text{D}}^{21} = 0^{\circ}$  (Pyridine).

Spectre U.V. ( $c = 1,03.10^{-5}$ ) :

1° Dans l'éthanol en milieu neutre :

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  223,  $\log \epsilon$  4,02

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  308,  $\log \epsilon$  3,93

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  335,  $\log \epsilon$  4,10

2° Dans la potasse éthanolique N :

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  234,  $\log \epsilon$  3,98

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  305,  $\log \epsilon$  4,00

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  335,  $\log \epsilon$  4,20

3° Dans l'acide chlorhydrique 11 N après contact pendant une heure :

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  228,  $\log \epsilon$  4,02

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  240,  $\log \epsilon$  4,02

Max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  305,  $\log \epsilon$  3,86

Spectre I.R. : bandes à 1 660  $\text{cm}^{-1}$ , 1 600  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de R.M.N. : pics à  $\delta = 0,7$  ppm, 3,25 ppm, 3,75 ppm, 6,7-7,4 ppm.

Spectre de masse : pics à  $m/e = 124, 228, 321, 352$ .

Analyse pour  $\text{C}_{22} \text{H}_{28} \text{O}_2 \text{N}_2 = 352,46$

|       |   |       |      |
|-------|---|-------|------|
|       |   | C     | H    |
| Calc. | % | 74,96 | 8,01 |

|     |   |       |      |
|-----|---|-------|------|
| Tr, | % | 74,82 | 76,5 |
|-----|---|-------|------|

La minovine donne avec l'acide nitrique une coloration verte fugace.

## CONCLUSION

L'essentiel de ce travail a consisté dans l'adoption de nouvelles méthodes qui, voici encore deux ans, étaient peu répandues, sinon inexistantes :

Il s'agit en premier lieu de la chromatographie en couche mince préparative qui autorise la séparation et la purification de substances se trouvant dans les plantes à l'état de traces ou de mélanges difficiles à résoudre par cristallisation fractionnée ou par une simple chromatographie sur colonne; cette méthode offre également l'avantage de ne nécessiter qu'un appareillage simple, à l'encontre de la séparation par contre courant.

En second lieu, la spectrométrie de masse s'est montrée un puissant agent de corrélation structurale, tout d'abord parce qu'elle ne consomme qu'une quantité infime de substance, et aussi parce qu'elle permet d'emblée de mettre en évidence des fragments caractéristiques des squelettes. Il suffit de considérer l'infinie variété des substituants et des fonctions sur un squelette comme celui de l'aspidospermine pour se rendre compte de la difficulté, sinon de l'impossibilité à laquelle se heurte l'emploi de méthodes purement chimiques de détermination de structure. L'on ne peut dissocier de la spectrométrie de masse les noms de K. BIEMANN et de C. DJERASSI, qui ont contribué à rationaliser les mécanismes caractéristiques de rupture et généraliser la méthode.

Sans rivale dans la détermination des squelettes, la spectrométrie de masse est d'un faible secours dans l'étude des fonctions et de leurs interrelations. C'est ici que la spectrographie de résonance protonique trouve son plein emploi, si bien que l'utilisation conjuguée des deux méthodes reste un des plus puissants moyens, et aussi des plus rapides, d'analyse structurale.

Mais s'il est vrai que ces deux méthodes physiques nous ont été un guide précieux en permettant d'imaginer des hypothèses structurales et en suggérant ainsi les expériences chimiques cruciales à tenter, nous nous sommes toujours attachée à établir dans chaque cas les corrélations chimiques avec des alcaloïdes apparentés, toutes les fois que cela s'est avéré possible.

C'est ainsi que, dans l'*Amsonia Tabernaemontana* Walt., après avoir séparé la tétrahydroalstonine et la tabersonine, nous avons pu identifier la première et déterminer la formule de la seconde, et dans le *Vinca minor* L., confirmer la structure de la vincamine et de la vincine, précédemment décrites,

ainsi que procéder à l'isolement de la minovincine, de la méthoxy-16 minovincine, de la minovincinine et de la minovine dont nous avons également établi la formule.

## BIBLIOGRAPHIE

1. AGHORAMURTHY (K.), ROBINSON (R.). — *Tet.* 1957, 1, 172.
2. ALDABA (L.), OLIVEROS-BELARDO (L.). — *Rev. filipina med. y farm.*, 1938, 29, 259.
3. ANET (F.A.L.), ROBINSON (R.). — *J. Chem. Soc.*, 1955, 2253.
4. ANTONACCIO (C. D.), PEREIRA (N. A.), GILBERT (B.), VORBRUEGGEN (H.), BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J. M.), DURHAM (L. J.), DJERASSI (C.), *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 2161.
5. BARTLETT (M. F.), TAYLOR (W. I.), RAYMOND-HAMET. — *Compt. rend.*, 1959, 249, 1259.
6. BARTLETT (M. F.), TAYLOR (W. I.). — *Tet. lett.*, 1959, 20, 20.
7. BARTLETT (M. F.), TAYLOR (W. I.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 5941.
8. BERNAUER (K.), ARNOLD (W.), WEISSMANN (C.), SCHMID (H.), KARRER (P.). — *Helv. chim. Acta*, 1960, 43, 717.
9. BICKEL (H.), SCHMID (H.), KARRER (P.). — *Helv. chim. Acta*. — 1955, 38, 699.
10. BIEMANN (K.). — *Tet. lett.*, 1960, 15, 9.
11. BIEMANN (K.), SPITELLER (G.). — *Tet. lett.*, 1961, 9, 299.
12. BIEMANN (K.), FRIEDMANN-SPITELLER (M.), SPITELLER (G.). — *Tet. lett.*, 1961, 14, 485.
13. BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J. M.), DJERASSI (C.), JANOT (M.-M.), LE MEN (J.), LÉVY (J.). — *Tet.*, sous presse.
14. CAVE (A.), DEYRUP (J. A.), GOUTAREL (R.), LÉONARD (N. J.), MONSEUR (X.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1962, 20, 285.
15. CEKAN (Z.), TROJANEK (J.), ZABOLOTNAJA (E. S.). — *Tet. lett.*, 1959, 18, 11.
16. CEKAN (Z.), TROJANEK (J.), STROUF (O.), KAVKOVA (K.). — *Pharm. Acta Helv.*, 1960, 35, 96.
17. CHALMERS (J. R.), OPENSHAW (H.), SMITH (G. F.). — *J. Chem. Soc.*, 1957, 1115.
18. CONOVER (L. H.), TARBELL (D. S.). *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 3586.
19. CRAM (D. J.), SAHUYN (M. R. V.), KNOX (G. R.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 1739.
20. DJERASSI (C.), ARCHER (A.A.P.G.), GEORGE (T.), GILBERT (B.), SHOOLERY (J. N.), JOHNSON (L. F.). — *Exper.*, 1960, 16, 532.
21. DJERASSI (C.), GILBERT (B.), SHOOLERY (J. N.), JOHNSON (L. F.), BIEMANN (K.). — *Exper.*, 1961, 17, 162.
22. DJERASSI (C.), FLORES (S. E.), BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J. M.), DURHAM (L. J.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.), PLAT Michel, GORMAN (M.), NEUSS (N.). — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1962, 48, 113.
23. DJERASSI (C.), BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J. M.), [GOSSET (J.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.). — *Tet. lett.*, 1962, 6, 235.
24. DJERASSI (C.), BREWER (H. W.), BUDZIKIEWICZ (H.), ORAZI (O. O.), CORRAL (T. A.). — *Exper.*, 1962, 18, 113.
25. DJERASSI (C.), GEORGE (T.), FINCH (N.), LODISH (H. F.), BUDZIKIEWICZ (H.), GILBERT (B.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 1499.
26. FARNSWORTH (N. R.), DRAUS (F. J.), SAGER (R. W.), BIANCULLI (J. A.). — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1960, 49, 9, 589.

27. GABBAI (M.). — *Thèse Doct. Univ.* (Pharmacie), Paris 1958.
28. GAZET DU CHATELIER (G.), STRASKY (E. D.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1956, 14, 677.
29. GILBERT (B.), ANTONACCIO (L. D.), ARCHER (A.A.P.G.), DJERASSI (C.). — *Exper.*, 1960, 16, 61.
30. GILBERT (B.), FERREIRA (J. M.), OWELLEN (R. J.), SWAMHOLM (C. E.), BUDZIKIEWICZ (H.), DURHAM (L. J.), DJERASSI (C.). — *Tet. lett.*, 1962, 2, 59.
31. GILBERT (B.), BRISSOLÈSE (J. A.), WILSON (J. M.), BUDZIKIEWICZ (H.), DURHAM (L. J.), DJERASSI (C.). — *Chem. Ind.*, 1962, 1949.
32. GOROG (P.), SZPORNY (L.). — *Biochem. Pharmacol.*, 1962, 11, 165.
33. GORMAN (M.), NEUSS (N.), BIEMANN (K.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 1058.
34. GOSSET (J.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1962, 20, 448.
35. GOSSET (J.). — *Thèse de doctorat ès sciences*, Paris, 1963.
36. GOUTAREL (R.), LE HIR (A.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1951, 909.
37. GOVINDACHARI (T. R.), PAI (B. R.), RAJAPPA (S.), WISWANATHAN (N.), KUMP (W. G.), NAGARASAN (K.), SCHMID (H.). — *Helv. chim. Acta*, 1962, 35, 1146.
38. HAJKOVA (J.), HOMOLA (V.), NAVRATIL (L.). — *Pharmazie*, 1959, 14, 536.
39. HANO (J.), MAJ (J.). — *Pol. Tyg. Lek.*, 1956, 11, 3 et 264.
40. HANO (J.), MAJ (J.). — *Acta Pol. Pharm.*, 1957, 14, 171.
41. HAYCOCK (R. P.), HADER (W. J.). — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1957, 46, 744.
42. IBRAHIM (R. K.), TOWERS (G. H. N.). — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1960, 87, 125.
43. JACKMAN (L. M.). — *Nuclear magnetic resonance spectroscopy*, Pergamon press, 1959, p. 125.
44. JANOT (M.-M.), GOUTAREL (R.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1951, 588.
45. JANOT (M.-M.), POURRAT (H.), LE MEN (J.). — *Bull. Soc. Chim. fr.*, 1954, 707.
46. JANOT (M.-M.). — *XV<sup>e</sup> Congrès de chimie pure et appliquée* (Zurich, 1955).
47. JANOT (M.-M.), LE MEN (J.), FAN (C.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1957, 15, 513.
48. JANOT (M.-M.), LE MEN (J.), FAN (C.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1959, 248, 3005.
49. KALDOR (A.), SZABO (Z.). — *Exper.*, 1960, 16, 547.
50. KUMP (W. G.), LE COUNT (D. J.), BATTERSBY (A. R.), SCHMID (H.). — *Helv. chim. Acta.*, 1962, 45, 854.
51. KUMP (C.), SCHMID (H.). — *Helv. chim. Acta*, 1962, 45, 1090.
52. LEETE (E.). — *Tet.*, 1961, 14, 35.
53. LE HIR (A.), WARNHOFF (E. W.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1958, 246, 1564.
54. LE MEN (J.), POURRAT (H.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1952, 10, 349.
55. LE MEN (J.), POURRAT (H.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1953, 11, 449.
56. LE MEN (J.), HAMMOUDA (Y.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1956, 14, 344.
57. LÉVY (J.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.). — *Bull. Soc. Chim. fr.*, 1960, 979.
58. LUCAS (H.). — *Archiv. der Pharm.*, 1859, 147, 147.
59. MAC LAFFERTY (F. W.). — *Anal. Chem.*, 1959, 31, 2072.
60. MAC LEAN (S.), PALMER (K.), MARION (L.). — *Can. J. Chem.*, 1960, 38, 1547.

61. MAJ (J.). — *Pharm. Pol.*, 1956, 12, 85.
62. MILLS (J. F. D.), NYBURG (S. C.). — *J. Chem. Soc.*, 1960, 1458.
63. MORIN (H.), LE MEN (J.), POURRAT (H.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1955, 13, 123.
64. MOKRY (J.), KOMPIS (I.), BAUEROVA (O.), TOMKO (J.), BAUER (S.). — *Exper.*, 1961, 17, 354.
65. MOKRY (J.), KOMPIS (I.), DUBRAVKOVA (L.), SEFKOVIC (P.). — *Communication au Symposium international sur la chimie des produits naturels de Prague, août 1962.*
66. MOKRY (J.), KOMPIS (I.), SEFKOVIC (P.). — *Tet. lett.*, 1962, 10, 433.
67. ORAZZI (O. O.), CORRAL (R. A.), HOLKER (J. S. E.), DJERASSI (C.). — *J. Org. Chem.*, 1956, 21, 979.
68. PAILER (M.), BELOHLAV (L.). — *Monatsh der Chem.*, 1954, 85, 1056.
69. PAMMEL (L. H.). — *Poisonous plants of the world*. The Torch press. Cedars rapids, Iowa, p. 807.
70. PARIS (R.), MOYSE (H.). — *Journ. Agric. Trop. Bot. Appl.*, 1957, 4, 481.
71. PARIS (R.), MOYSE (H.). — *Journ. Agric. Trop. Bot. Appl.*, 1957, 4, 645.
72. PARIS (R.), MOYSE (H.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1957, 245, 1265.
73. PERCHERON (F.), GOUTAREL (R.), CONREUR (C.). — *Bull. Soc. Chim. fr.*, 1957, 1198.
74. PETIT (G.). — *Courrier med.*, 1922, 47, 541.
75. PICHON (M.). — *Mém. Mus. Hist. Nat.*, 1948, 27, fasc. 6, 185, 204 et 237.
76. PICHON (M.). — *Bull. Mus.*, 1951, 23, n° 4.
77. PICHON (M.), LE MEN (J.), POURRAT (H.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1954, 12, 788.
78. PINAR (M.), SCHMID (H.). — *Helv. chim. Acta.*, 1962, 45, 1283.
79. PINAR (M.), VON PHILIPSBORN (W.), VETTER (W.), SCHMID (H.). — *Helv. chim. Acta*, 1962, 45, 2260.
80. PLAT Michel. — *Thèse de doctorat ès Sciences*, Paris, 1962.
81. PLAT (M.), DOHKAC MANH (D.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.), BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J. M.), DUHRAM (L. J.), DJERASSI (C.). — *Bull. Soc. Chim. fr.*, 1962, 5, 1082.
82. PLOUVIER (V.). — *Compt. rend.*, 1960, 251, 131.
83. PUISIEUX (F.). — *Thèse de doctorat ès Sciences*, Paris, 1960.
84. QUEVAUVILLIER (A.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, 548, 1791.
85. QUEVAUVILLIER (A.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1954, 12, 799.
86. RABATE (J.). — *Bull. Soc. Chim. fr.*, 1933, 15, 130.
87. RAYMOND-HAMET, GOUTAREL (R.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1951, 233, 431.
88. RAYMOND-HAMET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 1082.
89. ROBINSON (R.), THOMAS (A. F.). — *J. Chem. Soc.*, 1955, 2049.
90. RUTISHAUSER (F.). — *Thèse Doct. Univ.* (Pharmacie), Paris 1932.
91. RYLANDER (P. N.), MEYERSON (S.), GRUBB (H. M.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 842.
92. SANDOVAL (A.). — *Communication à M. le Professeur M.-M. JANOT.*
93. SCHEINDLIN (S.), RUBIN (N.). — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1955, 44, 330.
94. SCHLITTLER (E.), ROTTENBERG (M.). — *Helv. Chim. Acta*, 1948, 31, 446.

95. SCHLITTLER (E.), FURIENMEIER (A.). — *Helv. chim. Acta*, 1953, 36, 2017.
96. SCHMUTZ (J.), LEHNER (H.). — *Helv. chim. Acta*, 1959, 42, 874.
97. SMITH (G. F.), WROBEL (J. T.). — *J. Chem. Soc.*, 1960, 793.
98. SMITH (G. F.), WROBEL (J. T.). — *J. Chem. Soc.*, 1960, 1463.
99. SZABO (Z.), NAGY (Z.). — *Arzneimittel-Forsch.*, 1960, 10, 811.
100. SZASA (K.), KOVATS (T.), KARACSONY (M. E.), LORINCZ (C.), BAYER (J.). — *Planta med.*, 1959, 7, 234.
101. SZCZEKLIK (E.), HANO (J.), BOGDANIKOWA (B.), MAJ (J.), OBDITKA (Z.). — *Pol. Tyg. Lek.*, 1957, 12, 121.
102. SZPORNÝ (L.), SZSAZ (K.). — *Arch. exper. Pathol. pharmacol. Dtsch.*, 1959, 236, 296.
103. TAYLOR (X. I.), RAAB (N.), LEHNER (H.), SCHMUTZ (J.). — *Helv. chim. Acta*, 1959, 2750.
104. TROJANEK (J.), HOFFMANOVA (J.), STROUF (O.), CEKAN (Z.). — *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1959, 24, 526.
105. TROJANEK (J.), STROUF (O.), KAVKOVA (K.), CEKAN (Z.). — *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1960, 25, 2045.
106. TROJANEK (J.), KAVKOVA (K.), STROUF (O.), CEKAN (Z.). — *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1961, 26, 867.
107. TROJANEK (J.), STROUF (O.), KAVKOVA (K.), CEKAN (Z.). — *Chem. Ind.*, 1961, 790.
108. TROJANEK (J.), STROUF (O.), HOLUBEK (J.), CEKAN (Z.). — *Tet. lett.*, 1961, 20, 702.
109. VARIAN Associates, *High resolution, N.M.R. Spectra Catalog* composé 326.
110. VINTILESCO (J.), IOANID (N. I.). — *Bull. Soc. Chim. Rom.*, 1932, 14, 12.
111. VINTILESCO (J.), IOANID (N. I.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, 15, 63.
112. VON PECHNANN (H.). — *Ber.*, 1884, 17, 929.
113. VON PECHMANN (H.). — *Ber.*, 1884, 17, 2542.
114. WALLACH (O.). — *Anal. der Pharm.*, 1918, 414, 296.
115. WALLS (F.), COLLERA (O.), SANDOVAL (A.). — *Tet.*, 1958, 2, 173.
116. WIESENBERGER (E.). — *Mikrochemie*, 1946, 34, 51.
117. WOODSON (R. E.). — *Ann. Missouri Bot. Gard.*, 1928, 15, 379, et 1929, 16, 407.
118. YULDASHEV (P. K.). — *Izv. Akad. Nauk. SSSR*, 1953, 188.
119. YUNUSOV (S. Y.), YULDASHAV (P. K.). — *Zh. Obshch. Khim.*, 1957, 27, 2015.
120. ZABOLOTNAJA (E. S.). — *Trudy Vsesojuznogo Nauchno Issledovatel'skogo Instituta Lekarsvennykh Rastenij* (Moscow), 1950, 10, 29.
121. ZHELIAZKOV (D. K.). — *Suvremenna meditsina Sofia*, 1958, 9, 16.



## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| INTRODUCTION .....                                                                      | 21  |
| <br>I. ALCALOÏDES DES GRAINES DE L' <i>AMSONIA</i><br><i>TABERNAEMONTANA</i> WALT. .... |     |
| Historique .....                                                                        | 25  |
| Isolement des alcaloïdes .....                                                          | 27  |
| Structure de la tabersonine .....                                                       | 28  |
| II. ALCALOÏDES DU <i>VINCA MINOR</i> L. ....                                            | 31  |
| Historique .....                                                                        | 49  |
| Isolement des alcaloïdes .....                                                          | 51  |
| Structure des alcaloïdes : .....                                                        | 55  |
| 1° Alcaloïdes du groupe de l'éburnamine :                                               | 57  |
| 1. Vincamine .....                                                                      | 57  |
| 2. Vincine .....                                                                        | 75  |
| 2° Alcaloïdes à chromophore carbométhoxy $\alpha$ méthylène<br>indoline .....           | 79  |
| 1. (—) Vincadiformine .....                                                             | 79  |
| 2. Minovincine et minovincinine .....                                                   | 80  |
| 3. Méthoxy-16 minovincine .....                                                         | 91  |
| 4. Minovine .....                                                                       | 94  |
| CONCLUSION .....                                                                        | 96  |
| PARTIE EXPÉRIMENTALE .....                                                              | 101 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                     | 134 |



## DEUXIÈME THÈSE

---

**Propositions données par la Faculté :**

### Les composés cyanogénétiques des végétaux.

---

Vu et approuvé :

*Paris, le 14 février 1963.*

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,*

Marc ZAMANSKY

Vu

et Permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

Jean ROCHE









